

UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Faculté de droit

La disponibilité de tests génétiques dans le réseau privé au Québec :  
enjeux déontologiques, éthiques et sociaux illustrés par l'étude du cas  
du dépistage prénatal de la trisomie 21 par l'ADN fœtal dans le sang maternel.

par

Aspasia Karalis

Essai soumis à la Faculté de droit

en vue de l'obtention du grade de

« Maître en droit »

Programme de droit et politiques de la santé

Août 2017

© Aspasia Karalis 2017

## TABLE DES MATIÈRES

Introduction .....	5
1. Partie I : Trois mises en contexte .....	12
1.1. Les tests « couverts » ou « non-couverts » au Québec .....	12
1.1.1. Le cadre juridique .....	12
1.1.2. Les tests en milieu ambulatoire privé .....	14
1.1.3. L'évaluation des technologies en santé .....	16
1.2. Le dépistage prénatal de la trisomie 21 .....	20
1.2.1. Le dépistage prénatal et le diagnostic prénatal .....	20
1.2.1.1. Le dépistage prénatal de la trisomie 21 .....	20
1.2.1.2. Le diagnostic prénatal de la trisomie 21 .....	23
1.2.1.3. Le dépistage d'une population v. le diagnostic d'une grossesse.....	23
1.2.1.3.1. La valeur-ajoutée d'un nouveau test pour une patiente v. pour une population.....	25
1.2.2. Le dépistage et le diagnostic prénatal de la trisomie 21 au Québec .....	26
1.2.2.1. Les méthodes de dépistage.....	26
1.2.2.1.1. L'âge maternel .....	26
1.2.2.1.2. Le dépistage échographique et biochimique .....	27
1.2.2.2. L'établissement du Programme québécois de dépistage prénatal de la trisomie 21 (PQDPT21) .....	28
1.2.2.2.1. Les principes directeurs.....	28
1.2.2.2.2. La symbiose public-privé : l'exemple de la clarté nucale .....	29
1.3. Le dépistage non-effractif des anomalies chromosomiques fœtales dans le sang maternel (le « NIPS »).....	31
1.3.1. Un nouvel outil de dépistage.....	31
1.3.1.1. Les avantages du NIPS .....	32
1.3.1.2. Les limites du NIPS .....	33
1.3.1.2.1. L'ADN circulant dans le sang maternel... d'origine placentaire.....	33
1.3.1.2.2. Les fonctionnalités secondaires.....	33
1.3.1.2.2. Les test NIPS « maison » .....	35
1.3.2. Le NIPS : une étude de cas pour illustrer une réalité émergente .....	36
2. Partie II : Les enjeux de la disponibilité de tests génétiques au privé durant la « période intérimaire » .....	39

Introduction : Les réactions possibles à l'innovation.....	39
2.1. Les enjeux déontologiques.....	41
Introduction aux enjeux déontologiques .....	41
2.1.1 Le devoir du médecin d'exercer sa profession selon les normes médicales les plus élevées .....	41
2.1.1.1. Les pratiques actuelles : le Québec dans l'Amérique du Nord.....	42
2.1.1.1.1. L'autonomie et le pouvoir d'achat .....	42
2.1.1.1.2. L'utilisation du NIPS.....	49
2.1.1.1.3. Le NIPS au Canada et au Québec.....	50
2.1.1.2. L'enjeu déontologique pour les patientes à risque élevé .....	54
2.1.2. Le devoir d'information du médecin.....	55
2.1.2.1. L'enjeu déontologique pour les patientes à risque faible .....	57
2.1.3. Le devoir d'indépendance et de désintéressement du médecin .....	58
2.1.3.1. La prescription et l'exécution de l'ordonnance .....	58
2.1.3.2. Les tests NIPS « maison » .....	60
Résumé des enjeux déontologiques .....	64
2.2. Les enjeux éthiques.....	65
Introduction aux enjeux éthiques .....	65
2.2.1. L'iniquité d'accès.....	65
2.2.2. Les conflits d'intérêts.....	67
2.2.2.2. Terminologie et sémiologie .....	68
2.2.3. Les fonctionnalités secondaires.....	71
Résumé des enjeux éthiques.....	74
2.3. Les enjeux sociaux .....	74
Introduction aux enjeux sociaux .....	74
2.3.1. Le dépistage des chromosomes sexuels .....	76
2.3.1.1. La sélection pour le sexe foetal.....	77
2.3.1.1.1. Le droit à l'avortement au Canada .....	81
2.3.1.2. Le dépistage des anomalies des chromosomes sexuels.....	85
2.3.1.2.1. Le dépistage v. le diagnostic d'une anomalie des chromosomes sexuels .....	85
2.3.1.2.2. Le conseil génétique prénatal pour une anomalie des chromosomes sexuels .....	86

2.3.1.2.3. Le défi du conseil génétique post-test pour une anomalie des chromosomes sexuels.....	88
2.3.2. L'interrelation des réseaux public et privé dans le dépistage prénatal.....	90
2.3.2.1. La vulnérabilité de la population ciblée .....	91
2.3.3. La confiance du public en son système de santé universel .....	93
2.3.3.1. La particularité des soins de périnatalité .....	94
Résumé des enjeux sociaux.....	97
CONCLUSION .....	98
ANNEXES .....	100
ANNEXE A - Glossaire .....	101
ANNEXE B - Les critères de dépistage selon Wilson et Jungner .....	104
ANNEXE C - Termes relatifs à la performance d'un test de dépistage pour la trisomie 21 .....	105
ANNEXE D - La valeur positive prédictive selon la prévalence populationnelle.....	106
ANNEXE E - Programme québécois de dépistage prénatal de la trisomie 21 (PQDPT21) .....	107
ANNEXE F - Options de dépistage et diagnostic prénatal de la T21 : comparaison des options aux États-Unis et au Québec .....	108
ANNEXE G - Le mosaïcisme foeto-placentaire .....	110
ANNEXE H - Tableau comparatif de tests NIPS offert par une clinique privée du Québec.....	111
ANNEXE I - Description des particularités du dépistage prénatal du syndrome de Turner (45,X) .....	112
ANNEXE J - Les anomalies des chromosomes sexuels .....	114
ANNEXE K - Le dépistage prénatal des anomalies des chromosomes sexuels .....	115
TABLES BIBLIOGRAPHIQUES .....	117

## Introduction

Parmi toutes les maladies d'origine génétique,<sup>1</sup> un nombre relativement petit peut être suspecté et diagnostiqué avant la naissance d'un enfant atteint. La trisomie 21 (T21) est l'une de celles-ci.<sup>2</sup> Puisqu'il est possible d'estimer le risque de T21 chez un enfant à naître et ensuite confirmer cette estimation avec un diagnostic prénatal, plusieurs pays offrent systématiquement aux femmes enceintes un dépistage prénatal<sup>3</sup> de cette condition. Dans les pays avec système de santé à payeur unique, ce dépistage fait généralement partie des programmes de santé publique.

Depuis 2010, le Programme québécois de dépistage prénatal de la trisomie 21 (ci-après PQDPT21 ou *Programme*)<sup>4</sup>, est offert à travers la province, au sein du « réseau public »<sup>5</sup>

---

<sup>1</sup> Les maladies d'origine génétique ont des causes biologiques nombreuses, incluant des anomalies des chromosomes (telles les trisomies), de gènes individuels, d'épigénétique, etc. À titre indicatif, le répertoire mis à jour continuellement OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) dénombre près de 5000 phénotypes\* pour lesquels une cause génétique est connue. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), {accédé 2017-04-15}. <https://omim.org/>. Données statistiques du répertoire au site : <https://www.omim.org/statistics/entry>

<sup>2</sup> La trisomie 21 est une anomalie du nombre (aneuploïdie\*) d'un des autosomes\*. Une aneuploïdie des autosomes peut théoriquement survenir à tout chromosome, mais elles sont souvent létales *in utero*; les trois aneuploïdies autosomales compatibles avec une naissance vivante sont la trisomie 13 (syndrome de Patau), la trisomie 18 (syndrome d'Edwards) et la trisomie 21 (syndrome de Down). Ces trois aneuploïdies sont relativement fréquentes. Elles sont souvent regroupées lorsqu'il est question de dépistage ou de diagnostic prénatal d'aneuploïdies fœtales. La présente analyse traitera uniquement du dépistage et diagnostic prénatal de la T21. Le dépistage et le diagnostic des trisomies 13 et 18 comportent des enjeux complexes qui leurs sont propres. Voir : R.J. McKINLAY GARDNER, Grant R. SUTHERLAND, et Lisa G. SHAFFER, *Chromosome abnormalities and genetic counselling*, fourth edition, Oxford Monographs on Medical Genetics, Oxford University Press, 2011. Voir en particulier le chapitre 18, « *Down syndrome, other full aneuploidies, and polyploidy* », pp. 277-294.

\*Dans ce texte, les astérisques réfèrent à des termes définis dans le glossaire, voir Annexe A.

<sup>3</sup> Un dépistage, par définition, est la recherche d'une maladie avant qu'elle ne se manifeste cliniquement. Voir: INTERNATIONAL EPIDEMIOLOGICAL ASSOCIATION, *A dictionary of epidemiology*, 5th edition, Ed. by Miquel Porta, Oxford University Press, 2008. Le dépistage prénatal recherche une pathologie chez le fœtus avant la naissance. Le dépistage prénatal comporte des similarités avec autres formes de dépistage, mais aussi certaines particularités. En particulier, notons qu'un dépistage d'aneuploïdie fœtale ne mène pas à un traitement de la maladie; il peut parfois mener à l'interruption médicale de la grossesse avec un fœtus atteint, s'il s'agit du choix de la patiente. Voir :

SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS OF CANADA, *Counselling Considerations for Prenatal Genetic Screening*, SOGC Committee Opinion No. 277, May 2012, en ligne: [http://www.jogc.com/article/S1701-2163\(16\)35248-3/pdf](http://www.jogc.com/article/S1701-2163(16)35248-3/pdf)

<sup>4</sup> Le Programme québécois de dépistage prénatal de la trisomie 21 a une vitrine pour professionnels en ligne <http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/depistage-prenatal/professionnels/index.php?Accueil> et pour le public, <http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/depistage-prenatal/index.php?accueil>

<sup>5</sup> Pour les fins de cet essai, le « réseau public » désigne les services offerts et couverts par le Régime de l'assurance maladie du Québec dans divers milieux, soit le centre hospitalier, les cliniques externes des centres hospitaliers, les cabinets des médecins, etc.

donc sans frais directs à la femme enceinte; ses principes directeurs sont l'universalité, l'accessibilité, l'équité et la qualité des services.<sup>6</sup>

Le PQDPT21 utilise méthode de dépistage nommée le dépistage biochimique intégré.<sup>7</sup> Il s'agit d'une parmi multiples options pour dépister la T21 durant la grossesse.<sup>8</sup> Le dépistage fait partie du suivi de grossesse au Québec. Celui-ci est effectué par des médecins omnipraticiens en périnatalité; par des infirmières praticiennes spécialisées en première ligne ; par des sages-femmes ; et par des obstétriciens-gynécologues. Des médecins d'autres spécialités, notamment des radiologues et médecins généticiens<sup>9</sup> contribuent à la mise en œuvre du *Programme*. Ainsi, le suivi d'une même grossesse peut avoir lieu à multiples endroits : une clinique ambulatoire du centre hospitalier, ou dans son département d'imagerie; à la clinique privée du médecin ou de la sage-femme; dans une clinique privée d'imagerie ou de procréation assistée; ou comporter une hospitalisation. L'exécution du dépistage de la T21 peut donc survenir dans ces divers lieux. L'organisation et l'administration du *Programme* reflète cette réalité : la seule composante du Programme qui soit centralisée est l'analyse en laboratoire. Les analyses

---

<sup>6</sup> GROUPE DE TRAVAIL SUR LE DÉPISTAGE PRÉNATAL DE LA TRISOMIE 21 DU MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX. *Programme Québécois de dépistage prénatal de la trisomie 21: Cadre de référence*. Québec Février 2011, en ligne; page 7. Ci-après, PQDPT21, *Cadre de référence*, 2011

<sup>7</sup> Le dépistage biochimique intégré est composé d'un prélèvement sanguin au premier trimestre (pour dosage de l'hormone PAPP-A, protéine A plasmatique associée à la grossesse) et d'un prélèvement sanguin au deuxième trimestre (pour dosage de trois hormones : hormone chorionique gonadotrophique totale, alpha-fœtoprotéine, œstriol non conjugué, et inhibine A). Voir : MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX DU QUÉBEC. *Programme Québécois de dépistage prénatal de la trisomie 21* « Méthode de dépistage », en ligne : <http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/depistage-prenatal/professionnels/index.php?Methode-de-depistage>

<sup>8</sup> Une révision exhaustive du rendement de chacune des différentes méthodes de dépistage de la T21 a fait l'objet d'une directive de la Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada en 2007. Celle-ci a établi ses recommandations quant à une performance minimale recommandée. En 2007, la performance minimale recommandée était qu'un test de dépistage « devrait permettre l'obtention d'un taux de détection de 75 % et d'un taux de faux positif d'au plus 5 % », et qu'à partir de 2008, le taux de faux positif acceptable devrait être diminué à 3%. Voir: SOGC, *Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy, Clinical Practice Guideline No. 187*, February 2007. Ces recommandations minimales furent réaffirmées en 2011 par la Directive Clinique commune SOGC-CCMG N° 261: SOGC-CCMG *Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy in Singleton Pregnancies, Clinical practice guideline No261*, February 2007.

<sup>9</sup> L'auteur de cet essai est médecin généticien en pratique dans un CHU du Québec. Plusieurs constants dans ce texte reflètent son expérience pratique en matière dépistage et diagnostic prénatal.

sanguines sont effectuées par deux établissements co-responsables, à Montréal et à Québec.<sup>10</sup>

Le Québec a été parmi les dernières provinces canadiennes à établir un programme populationnel de dépistage de la T21, tardant ainsi à se conformer aux directives cliniques communes de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) et du Collège canadiens des généticiens médicaux (CCMG), émises en 2007.<sup>11</sup> En 2011, seulement un an suivant le déploiement à l'échelle provinciale du *Programme* et de son dépistage biochimique intégré, une innovation technologique majeure a transformé le dépistage de la T21. Il s'agit du dépistage prénatal de la T21 par l'analyse de l'ADN fœtal dans le sang maternel, que nous appellerons dans cet essai « NIPS », acronyme du terme en langue anglaise « *non-invasive prenatal screening for fetal aneuploidy* », correspondant au terme français qui est moins couramment utilisé, le « dépistage non-effractif pour les aneuploïdies fœtales dans le sang maternel ».<sup>12</sup>

Une fois que la validité analytique et la validité clinique<sup>13</sup> du NIPS eurent été démontrées, son utilité clinique pour le dépistage de la T21 a fait l'objet de nombreuses évaluations.<sup>14</sup> Cette innovation a été reçue avec grand enthousiasme par la communauté du dépistage prénatal. Dès 2012-2013, les principales sociétés savantes concernées (soit en

---

<sup>10</sup> Voir “Responsabilités relatives à la réalisation du Programme” Cadre de référence 2011 (pages 29-31). Au niveau National, le programme compte un responsable au Ministère de la Santé et Services Sociaux; deux Établissements coresponsables du programme (notamment le CHU Sainte-Justine et le CHU de Québec); un Comité de coordination du Programme; et un Médecin responsable du Programme. Au niveau régional et local respectivement, les responsabilités du Programme relèvent des Agences de la santé et des services sociaux et des Centres de santé et de services sociaux.

<sup>11</sup> La première province canadienne à offrir le dépistage fut le Manitoba, en 1985. Voir : CONSEIL D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ DU QUÉBEC. *Les enjeux du dépistage et du diagnostic prénatal du syndrome de Down*. (CETS 99-4 RF). Montréal, 1999; (page 29).

<sup>12</sup> Rarement, l'acronyme en français est utilisé dans les traductions françaises de la littérature médicale canadienne. Notre choix d'utiliser l'acronyme anglophone NIPS est volontaire. Ce choix d'acronyme, en contraste avec l'acronyme NIPT, pour *non-invasive prenatal testing*, qui est plus prévalent, fait l'objet d'une analyse détaillée dans la deuxième portion cet essai. La popularisation du test via différents noms est un enjeu que nous aborderons en détail dans ce texte.

<sup>13</sup> Le terme validité analytique est utilisé ici dans le sens du Cadre de référence « A.C.C.E. » utilisé dans l'évaluation de tests génétiques. L'acronyme représente l'évaluation de la validité anytique, validité clinique, utilité clinique, puis les implications éthiques, légales et sociales d'un test.

Voir : FOUNDATION FOR GENOMICS AND POPULATION HEALTH, *PHG Foundation Interactive Tutorials : ACCE Framework*, en ligne <http://www.phgfoundation.org/tutorials/acce/>

<sup>14</sup> Pour un résumé des données probantes sur la validité et l'utilité cliniques par la SOGC, voir SOGC *Committee Opinion, Current Status in Non-Invasive Prenatal Detection of Down Syndrome, Trisomy 18, and Trisomy 13 Using Cell-Free DNA in Maternal Plasma* No. 287, February 2013

gynécologie-obstétrique et en génétique), ont émis des directives cliniques<sup>15</sup> afin d'encadrer l'utilisation clinique optimale du NIPS<sup>16</sup> par les professionnels en périnatalité. Dans les années qui ont suivi, le NIPS a aussi été étudié dans une prospective d'utilisation au sein de systèmes de santé publics, similaires au système québécois; un exemple est l'étude du NIPS par le *National Health Service* (NHS) au Royaume-Uni.<sup>17</sup>

Désormais, en 2017, le NIPS fait bel et bien de la réalité clinique. Les indications cliniques pour l'usage de cet outil de dépistage de la T21 sont bien connues des cliniciens; néanmoins, certains aspects de son utilisation ne font pas consensus.<sup>18</sup> Au Québec, en ce moment le NIPS n'est offert qu'au sein du réseau privé. Puisqu'il n'est pas disponible dans le réseau public, « l'universalité, l'accessibilité, l'équité et la qualité des services »<sup>19</sup> du dépistage de la T21, prônées par le PQDPT21, vivent un bouleversement.

Le processus d'évaluation des technologies en santé (ÉTS) est un exercice complexe et rigoureux qui a pour objectif de guider la décision politique d'inclure ou d'exclure du « panier de soins » couvert par le réseau public une innovation qui a reçu l'aval de la communauté scientifique pour sa sécurité et sa validité. Un processus d'ÉTS est demandant en temps et expertise. Il est nécessairement assorti à un certain délai. Pour les

---

<sup>15</sup> Nous utilisons dans ce texte le terme “directives cliniques” pour différents documents émis par des sociétés savantes qui peuvent porter différents intitulés: *clinical guidelines*, *practice guidelines*, *consensus opinion*, *practice bulletin*, *position statement*, *et al.*

<sup>16</sup> Diverses directives cliniques au sujet de l'utilisation du NIPS ont été émises par les sociétés savantes concernées dans la période 2012-2016 : AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY (ACOG) : *Committee Opinion; Noninvasive Prenatal Testing for Fetal Aneuploidy*, No545, December 2012; ACOG, *Committee Opinion, Current Status in Non-Invasive Prenatal Detection of Down Syndrome, Trisomy 18, and Trisomy 13 Using Cell-Free DNA in Maternal Plasma* No.287, February 2013; AMERICAN COLLEGE OF GENETICS AND GENOMICS, *ACMG Statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy*, Genetics In Medicine, May 2013; (disponible en-ligne depuis février 2013); INTERNATIONAL SOCIETY FOR PRENATAL DIAGNOSIS, *Position Statement from the Aneuploidy Screening Committee on Behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis*, April 2013. L'ACOG a déjà révisé sa position de 2012 en 2016 avec un nouveau *Practice Bulletin : Clinical practice Guidelines for Obstetrician-gynecologists, Screening for Fetal Aneuploidy*, Bulletin 163, May 2016

<sup>17</sup> Lyn S. CHITTY, David WRIGHT, Melissa HILL, *et al.* *Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units*. BMJ, 2016; 354; i3426

<sup>18</sup> Notamment, l'utilisation du NIPS dans une population dite « à risque faible » de T21 demeure controversée. Sans refaire l'analyse de la controverse, ce point sera abordé dans ce texte car il mène à certain des enjeux déontologiques, éthiques et sociaux que nous abordons. Sur le sujet de l'utilisation dans la population à risque faible, voir Hazar HAIDAR, Charles DUPRAS, Vardit RAVITSKY, *Non-Invasive Prenatal Testing: Review of Ethical, Legal and Social Implications*. BioéthiqueOnline 2016, 5/6 (<http://bioethiqueonline.ca/5/6>)

<sup>19</sup> PQDPT21, *Cadre de référence*. Février 2011, page 7



fins de notre analyse, nous émettons la présomption que pendant que l'ÉTS a lieu, une innovation peut devenir disponible, sur prescription médicale, via le réseau privé au Québec : c'est le cas actuellement pour le NIPS. Dans cet essai nous appellerons cette période la « période intérimaire ».

Une période intérimaire peut être plus ou moins longue. À son terme, l'inclusion ou l'exclusion du « panier de soins » est envisageable. Le choix du terme *intérimaire* pourrait en fait suggérer qu'une adoption éventuelle soit attendue, voire assurée ; ce n'est pas toujours le cas. Nous maintenons le choix de terme malgré le risque d'une telle inférence sémiotique : la disponibilité future du NIPS, *minimalement* au sein du réseau privé, est un fait. Le NIPS fait déjà partie du paysage du dépistage de la T21, même si ce n'est ou ne sera que via le secteur privé. Ainsi, le terme « période intérimaire » permet d'illustrer qu'une telle période marque la transition entre deux paradigmes : le « avant » et le « après » la disponibilité d'un nouveau test quelconque. Des innovations en dépistage étaient déjà prévues dans le Cadre de référence du PQDPT21 : ce dernier affirme l'intention d'évaluer de manière itérative les innovations dans le but de les intégrer au Programme existant.<sup>20</sup>

Durant une période intérimaire, la société et les médias réagiront à l'innovation et peuvent contribuer tant à sa critique qu'à sa promotion. Des écarts dans la pratique clinique peuvent se manifester, et refléter des facteurs socio-économiques, démographiques ou géographiques. Autrement dit, la non-disponibilité au sein du système public durant la période intérimaire n'empêche pas l'introduction de l'innovation dans la pratique clinique et dans la culture populaire. Bien au contraire, nous avançons que durant cette période, il se crée une interrelation complexe entre les réseaux privé et public, interrelation dont naissent des enjeux importants.

La portée de cet essai est d'illustrer, à l'aide du cas d'exemple du NIPS, les enjeux qu'occasionne cette situation au Québec. La disponibilité, uniquement via le marché privé, d'innovations technologiques génétiques qui ont une indication médicalement justifiée et

---

<sup>20</sup> Id, page 28

sujette à une prescription de médecin crée des enjeux d'ordre déontologique, éthique, et social.

Les enjeux déontologiques que nous décrivons découlent des devoirs généraux du médecin. Le médecin a le devoir d'exercer selon les normes médicales les plus élevées et il a un devoir d'information vis-à-vis le consentement libre et éclairé de sa patiente. Il sera aussi question du devoir d'indépendance et de désintéressement du médecin prescripteur vis-à-vis les entreprises qui développent, étudient, promeuvent et vendent les tests via le réseau privé mais qui nécessitent la prescription médicale du médecin qui exerce au sein du réseau public.

Les enjeux éthiques que nous décrivons reflètent l'impact de la période intérimaire sur la provision de soins médicaux. Le premier enjeu éthique est l'iniquité dans l'accès aux soins innovants. Un deuxième enjeu éthique reflète l'origine des données probantes qui sont à l'appui de la commercialisation du test. Il existe un potentiel conflit d'intérêts important lorsqu'une innovation arrive sur le marché à la suite d'études conçues et exécutées soit en collaboration ou à l'initiative seule des entreprises de biotechnologie qui ensuite en font la mise en marché et la vente. Ceci peut compliquer le processus d'ÉTS. Un troisième enjeu éthique teste les limites du droit du patient à son autonomie. Durant la période intérimaire, la patiente se trouve à pouvoir exercer son autonomie en assumant un rôle de consommatrice de tests plutôt que de patiente.

Les enjeux sociaux que nous décrivons illustrent des nouveaux défis qu'engendrera *de facto* toute période intérimaire. Premièrement, puisque les innovations technologiques se multiplient dans un contexte de « libre marché », la publicité, la concurrence et les techniques de vente traditionnelles influencent le processus décisionnel d'une patiente *qua* consommatrice. La concurrence crée des impératifs pour chaque entreprise de faire démarquer son produit par rapport aux autres. Ainsi, des fonctionnalités médicales que nous appellerons « secondaires » au test NIPS peuvent être utilisées pour inciter à l'achat d'un test plutôt qu'un autre. Si ceux-ci puissent être intéressants d'un point de vue marketing, ils peuvent engendrer des risques inattendus ou surprenants d'un point de vue médical ou social, tel par exemple le risque de sélection pour le sexe fœtal ou le dépistage d'anomalies des chromosomes sexuels. Deuxièmement, la période intérimaire crée des

coûts pour le réseau public. Par exemple, il y a un coût réel au temps professionnel dédié à expliquer toutes les options disponibles pour dépister la T21, pour préciser l'information véhiculée par la publicité directement au consommateur, et pour donner suite aux résultats. Au-delà de ces coûts concrets, un coût plus qualitatif est celui de la confrontation des obligations des réseaux public et privé. Finalement, le fait qu'une innovation jugée médicalement indiquée par des directives cliniques ne soit pas disponible au sein du réseau public peut miner la confiance de la population en la capacité qu'a son système de santé de lui offrir les services requis par son état de santé.

Avant de procéder à l'analyse détaillée de ces enjeux déontologiques, éthiques et sociaux, en deuxième partie de cet essai, la première partie fait trois mises en contexte. La première mise en contexte concerne le « panier de soins » pour le système de santé public du Québec, afin d'expliquer la « non-couverture » actuelle du NIPS. La deuxième mise en contexte offre un résumé scientifique et historique du processus de dépistage prénatal de la T21, puis son évolution au Québec jusqu'à la mise en place du PQDPT21. Cette mise en contexte permettra d'illustrer la complexité dans l'offre de choix de dépistage ainsi que de démontrer que la coexistence public-privé n'est pas née du NIPS. L'historique du dépistage de la T21 au Québec recèle d'exemples de « périodes intérimaires » : certains des enjeux que nous soulevons dans cette étude de cas ne sont pas nouveaux. Cependant, une troisième mise en contexte résume les particularités scientifiques du NIPS, qui est un test sur matériel génétique, qui nous permettent d'illustrer qu'il existe des enjeux bien particuliers à cette innovation, et par extrapolation, aux innovations en génétique.

## 1. Partie I : Trois mises en contexte

### 1.1. Les tests « couverts » ou « non-couverts » au Québec

Qu'un « soin » soit « couvert » ou « non-couvert », dans le langage populaire du milieu de la santé au Québec, signifie qu'un patient puisse accéder « gratuitement » à ce soin au sein du réseau public de santé. Il existe notamment des restrictions à la couverture en fonction du soin et du lieu où il est prodigué. Un soin non-couvert peut quand même être disponible au Québec, monnayant des frais directement ou indirectement (par le biais d'une assurance complémentaire privée) facturés au patient.

#### 1.1.1. Le cadre juridique

La désignation de ce qui est couvert ou non-couvert relève d'une interaction complexe de plusieurs lois fédérales et provinciales.<sup>21</sup> Ultimement, tel que résumé Bourassa-Forcier et Abbamonte dans leur revue exhaustive de la question, la décision d'une couverture relève d'une décision politique du MSSS du Québec.<sup>22</sup>

Le processus réglementaire qui mène à cette décision doit être conforme aux lois fédérales et provinciales applicables. Selon la division des pouvoirs octroyés par la Constitution canadienne<sup>23</sup>, « l'établissement, l'entretien et l'administration des hôpitaux, asiles, institutions et hospices de charité dans la province, autres que les hôpitaux de marin » sont de juridiction provinciale. Néanmoins la *Loi Canadienne sur la Santé*<sup>24</sup> en raison du droit fédéral de dépenser, influence les politiques de santé provinciales. Notamment, la LCS a établi cinq conditions d'octroi pour les sommes de « transfert canadien en matière de santé ».<sup>25</sup> Ces conditions deviennent les principes directeurs des systèmes de santé public

<sup>21</sup> Mélanie BOURASSA-FORCIER, Anne-Marie SAVARD, Hélène BEAUSÉJOUR-GAGNÉ et Sarah CAIN, *L'encadrement juridique du panier public de services de santé et de services sociaux au Québec*, Montréal, Éditions Yvon Blais, 2016, pages 5-7.

<sup>22</sup> Mélanie BOURASSA-FORCIER et Claire ABBAMONTE, avec la collaboration de Jonathan KUNTZ ET Renaud FIORAMORE-BEAULIEU 2015RP-19 : *Le Québec chef de file dans le développement et l'intégration des soins de santé personnalisés : la réglementation et les politiques québécoises actuelles le permettent-elles?* Rapport de projet, Octobre 2015 (page 22).

<sup>23</sup> *Loi constitutionnelle de 1867*, 30&31 Vic., c.3 (R.-U.), art. 91-92;

<sup>24</sup> *Loi canadienne sur la santé*, L.R.C., 1985, c. c-6.

<sup>25</sup> *Loi canadienne sur la santé*, article 5

de chacune des provinces, qui doivent se conformer à ces conditions : universalité, gestion publique, accessibilité, transférabilité, et intégralité.<sup>26</sup> Une non-conformité à ces principes engendre le risque, aux provinces, d'avoir des pénalités pécuniaires au moment du « transfert canadien en matière de santé ».<sup>27</sup> Depuis l'entrée en vigueur de la LCS, toutefois, n'a été que rarement appliquée : des hésitations diverses de la part du gouvernement fédéral peuvent expliquer cette réticence.<sup>28</sup>

Au niveau provincial, les tests médicaux qui constituent des « services assurés » sont ainsi désignés en fonction d'un encadrement juridique complexe constitué principalement de la *Loi sur l'assurance hospitalisation (LAH)*<sup>29</sup> pour les services offerts dans un établissement de santé et la *Loi sur l'assurance maladie (LAM)*<sup>30</sup> pour les services offerts en milieu ambulatoire. La *Loi sur la santé et les services sociaux (LSSSS)*<sup>31</sup> et ses divers règlements complètent l'encadrement des « services assurés », notamment par la définition de la notion d' « établissement ».<sup>32</sup> Selon la *LAM* les services assurés sont: « les services, médicaments, appareils ou autres équipements suppléant à une déficience physique, aides visuelles, aides auditives et aides à la communication visés dans l'article 3 » de la Loi, dans lequel article il est précisé que ces services de santé doivent être « rendus par un professionnel de la santé. »<sup>33</sup> Lorsque ces services assurés sont offerts dans les établissements, ils sont par ailleurs eux couverts par le biais de la *LAH*.<sup>34</sup> Or, le cadre juridique de la couverture des services reflète une réalité « hospitalo-centrique » fondamentale au concept de la couverture des soins « médicalement requis » au Québec. Ceci est également reflété dans l'application qu'a vu la LCS au cours des années.<sup>35</sup>

---

<sup>26</sup> *Loi canadienne sur la santé*

<sup>27</sup> *Loi canadienne sur la santé*, art. 15

<sup>28</sup> Voir la section « *The Implementation and enforcement of the Canada Health Act* » dans William LAHEY, Chapter 1, Medicare and the Law : Contours of an evolving relationship, dans *Canadian Health Law and Policy*, Fourth edition. DOWNIE J, CAULFIELD T AND FLOOD CM, Eds. 2011, (pages 45-60). Voir aussi Mélanie BOURASSA-FORCIER et Claire ABBAMONTE, préc., note 22, page 24

<sup>29</sup> *Loi sur l'assurance-hospitalisation*, R.L.R.Q., c.A-28

<sup>30</sup> *Loi sur l'assurance maladie*, R.L.R.Q., c.A-29

<sup>31</sup> *Loi sur la santé et les services sociaux*, R.L.R.Q., c.S-4.2

<sup>32</sup> *LSSSS*, art. 79

<sup>33</sup> *LSSSS*, art. 1, art. 3

<sup>34</sup> BOURASSA-FORCIER et ABBAMONTE, préc., note 22, page 24

<sup>35</sup> M. BOURASSA-FORCIER, préc., note 21, pages 42-43

La *LAM* ne prévoit pas le remboursement de tests diagnostiques (sauf certaines exceptions) effectués en milieu ambulatoire. Pour que les patients y aient gratuitement accès, le test doit figurer au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*<sup>36</sup> (ci-après, *Répertoire*) (sauf exception) et être obtenu en hôpital.<sup>37</sup> Nous comprenons que les services offerts dans le milieu ambulatoire font partie des services « non assurés » et donc, du domaine privé (ex. assurables par une assurance privée).

Le professeur Lahey décrit que le modèle médical de dispensation des soins a certainement évolué depuis la création de la LCS, notamment vers les soins ambulatoires, et que la protection de l'intégralité prévue par cette loi n'y est plus adaptée :

« Wherever they live, all Canadians are affected by the passive privatization that is enabled by the limitation of the single-payer model to hospital and physician services. This is the process whereby changes in medical science allow more treatment to be delivered on an extramural basis beyond the confines of the hospital or the doctor's office. (...) In addition to reducing protection against the financial burden of illness, it has also reduced the scope of the health benefit that is delivered through Medicare. In the health care system of the 1960s, the inclusion of hospital services meant there would be reasonably comprehensive coverage not only for physician services but also for the services through which the full benefit of physician expertise was obtained. It is the latter element of the Medicare deal that is being eroded by the occupational and locational limitations of the *Canada Health Act*. »<sup>38</sup>

### 1.1.2. Les tests en milieu ambulatoire privé

Comment cette réalité s'applique-t-elle au NIPS ? Il s'agit d'un test effectué sur un prélèvement sanguin donc qui doit être prescrit par un médecin : la prescription est un acte réservé au médecin conformément à l'article 31, paragraphe 2<sup>o</sup> de la *Loi Médicale*.<sup>39</sup> Le prélèvement sanguin est généralement obtenu par une infirmière ou autre personne habilitée,<sup>40</sup> dans un centre de prélèvements privé puisque le test, non-couvert, n'est pas

<sup>36</sup> MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX DU QUÉBEC, *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale 2016-17*, 2016.

<sup>37</sup> Pour une discussion de l'application similaire dans les autres provinces canadiennes, voir William LAHEY, préc., note 28, page 27

<sup>38</sup> William LAHEY, préc., note 28, page 27

<sup>39</sup> *Loi médicale L.R.Q., c.M-9*

<sup>40</sup> BOURASSA-FORCIER et ABBAMONTE, préc., note 22, page 27, citant: *Code des professions*, L.R.Q., c.C-26, art. 37.1 5b

disponible au sein du réseau public de laboratoires du Québec (le NIPS ne figure pas au *Répertoire*). Or, même lorsque le test est prescrit par un médecin pratiquant en milieu hospitalier la prescription ne pourra être remplie par le centre de prélèvements de l'hôpital (à moins qu'une décision de l'administration hospitalière n'en assume les frais dans sa planification budgétaire, sur recommandation de leur Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens (CMDP). (Selon l'article 214, alinéa 6 de la *LSSSS*<sup>41</sup> le CMDP est responsable « de faire des recommandations sur les règles de soins médicaux et dentaires et les règles d'utilisation des médicaments applicables dans le centre et élaborées par chaque chef de département clinique; »). Ainsi, le spécimen sanguin prélevé est ensuite envoyé pour analyse dans un laboratoire qui offre le l'analyse demandée. Actuellement, puisque l'analyse ne figure pas au *Répertoire*, le spécimen n'est pas acheminé à un laboratoire du réseau public mais un laboratoire du réseau privé. Actuellement, les analyses NIPS sont effectuées dans des laboratoires hors-Québec : au moins trois entreprises de NIPS ont une présence sur le marché québécois (nous résumons leur fonctionnement en note en bas de page).<sup>42</sup>

---

<sup>41</sup> *LSSSS*, article 213-214

<sup>42</sup> Nous décrivons ici le mécanisme de fonctionnement des trois tests NIPS les plus couramment disponibles au Québec actuellement. Ces descriptions sont résumées à partir des documents publiquement disponibles sur divers sites internet.

1. Le test *Panorama* : développé et vendu par une entreprise américaine qui a une filiale canadienne. *LifeLabs* a une affiliation avec un centre de prélèvements au Québec. « In Quebec, LifeLabs has an affiliation with Biron – Laboratoire Médical for blood collection.” L'analyse des échantillons du Québec se fait depuis 2016 en Ontario. « Panorama Prenatal Screen now performed in Canada! » en ligne: <http://www.lifelabsgenetics.com/wp-content/uploads/2015/10/Panorama-Prenatal-Screen1.pdf>
2. Le test *Nifty* : développé et mis en marché par une entreprise chinoise ayant une adresse de correspondance au Danemark. L'entreprise a une présence internationale : « Our market leading non-invasive prenatal test (NIPT), the NIFTY™ test, is offered by over 2000 partners in more than 50 countries across the world. As of June 2015, we have processed over 600,000 test samples, making NIFTY™ the world's most trusted NIPT.” <http://www.niftytest.com/contact-us/about-bgi-dx/> Au Québec ils ont un partenariat avec les cliniques Procréa; en ligne : <https://procrea.ca/additional-services/prenatal-screen-services/nifty-test/> . Nous n'avons eu de réponse à un courriel leur étant adressé demandant à quel lieu physique a lieu l'analyse d'un échantillon prélevé au Québec.
3. Le test *Harmony* : développé et vendu par une entreprise américaine, est offert au Québec via les cliniques Ovo; en ligne : <http://www.cliniqueovo.com/en/prenatal/prenatal-screening/fetal-dna-in-maternal-blood/> . Pendant une certaine période, les cliniques Ovo offraient également un NIPS « maison », le test *Nukleo*. Selon les renseignements publiquement disponibles sur le site internet Ovo, *Nukleo* n'est pas actuellement offert, et le site internet correspondant affirme que la version *Nukleo* 2.0 est « en développement ». Un feuillet explicatif de la version originale du décrit *Nukleo* ainsi « Test non-invasif ; technique originale ; taux de détection supérieur ; résultat en 72h ». Le feuillet arbore le logo de la clinique Ovo et une feuille d'érable, puis affirme être « pensé, développé et analysé au Canada » [http://cliniqueovo.com/wp-content/uploads/2014/09/brochure\\_nukleo\\_FR.pdf](http://cliniqueovo.com/wp-content/uploads/2014/09/brochure_nukleo_FR.pdf)

Puisque l'ADN fœtal a une stabilité biologique, un prélèvement sanguin peut voyager sans compromettre la performance du test. Il est possible d'analyser d'un prélèvement sanguin en provenance de n'importe quel pays à condition qu'il existe un mécanisme fiable de transmission du prélèvement et du résultat de l'analyse. Le marché des tests NIPS est donc un marché international. Au Québec, les entités commerciales offrant les analyses sont principalement américaines et une est chinoise. Elles établissent des partenariats avec des centres de prélèvements locaux. Ces lieux de prélèvement étant hors du réseau public, ils sont par définition des lieux auxquels ni le prélèvement ni le test ne sera couvert par le régime public.<sup>43</sup> Ce test sera donc disponible moyennant des frais aux patientes ou à leur assurance privée complémentaire.<sup>44</sup>

Ainsi, le NIPS n'est pas actuellement « couvert » et il n'est pas intégré au PQDPT21. Il n'est offert dans aucun établissement : il ne figure pas à la version 2016-17 du *Répertoire* des tests offerts par des laboratoires publics du Québec. Il n'est actuellement effectué que par le biais de centre de prélèvements privés. Toutefois, les directives cliniques canadiennes sont à l'appui de son utilité clinique dans certains cas. Nous sommes donc bel et bien dans une période intérimaire.

### 1.1.3. L'évaluation des technologies en santé

L'intégration éventuelle du NIPS au *Répertoire* ou au PQDPT21 nécessiterait certaines étapes importantes. Au-delà de l'évaluation de sa validité analytique et clinique (sur

---

<sup>43</sup> LSSSS art. 79. Pour discussion voir Mélanie BOURASSA-FORCIER et Claire ABBAMONTE, préc., note 22, page 29

<sup>44</sup> Il est théoriquement envisageable que cette analyse faite hors-Québec fasse l'objet d'une demande de remboursement par la Régie de l'Assurance Maladie du Québec selon le Mécanisme d'autorisation et de remboursement des analyses de biologie médicale non disponibles au Québec, via une *Autorisation pour des services de biologie médicale non-disponibles au Québec* (AH-612). Voir : MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX. *Normes et pratiques de gestion Tome II, Répertoire. Circulaire 2011-012*, (2011-03-16). Toutefois, dans ce mécanisme, un médecin-approbateur doit « valider la pertinence de la demande. Cette validation doit être effectuée avec diligence. » À notre connaissance, cette approche n'a pas été privilégiée par les médecins du Québec, qui utilisent cet important mécanisme surtout pour obtenir le remboursement d'analyses diagnostiques génétiques pour maladies rares, coûteuses et nécessitant une expertise de pointe, plutôt que pour un test de dépistage largement disponible via le privé au Québec. (Expérience personnelle de l'auteure qui est un médecin approbateur pour le processus au Québec). Par ailleurs, l'existence et la disponibilité du PQDPT21 et de l'option d'un diagnostic effractif sans frais à la patiente influencerait l'évaluation de la pertinence d'une telle demande; des exceptions pourraient être envisageables pour des circonstances exceptionnelles (voir discussion sur patientes à risque accru de complications d'un diagnostic effractif (voir discussion, section II).



laquelle se fient les directives cliniques, à l'attention des médecins prescripteurs individuels), l'évaluation de son efficacité et de son rendement selon des paramètres éthiques et économiques est requise pour bien apprécier sa plus-value au sein d'un système de santé : il s'agit du processus complexe d'évaluation des technologies en santé (ÉTS).

À l'exception du Québec, les provinces canadiennes participent à l'ÉTS commune de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) en plus de leurs mécanismes provinciaux d'ÉTS. Ce programme de gestion des technologies de la santé a pour objectif de fournir « des preuves, des analyses, des conseils et des recommandations aux décideurs du domaine de la santé afin qu'ils puissent prendre des décisions éclairées. »<sup>45</sup>

Au Québec, le mandat de faire l'ÉTS pertinente des tests de dépistage de la T21 a été octroyé au fil des années à divers organismes.<sup>46</sup> La version 2016-17 du *Répertoire* nous informe que le rajout d'un test au *Répertoire* requiert désormais l'évaluation de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS):

« Depuis novembre 2012, le MSSS a mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) afin de soutenir les

---

<sup>45</sup> AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ, « ACMTS : Ce que nous faisons. » en ligne : <https://www.cadth.ca/fr/a-propos-de-acmts/nous-faisons> L'ACMTS a émis une « Synthèse de résumés accompagnée d'une évaluation critique » soit un rapport « d'examen rapide » en février 2014 au sujet du NIPS. Voir : CADTH : *Rapid Response Report : Summary with Critical Appraisal. Non-invasive Prenatal Testing : A Review of the Cost Effectiveness and Guidelines*, February 2014. En ligne : <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/apr-2014/RC0520-NIPT-Final.pdf> En Février 2016 il produisait aussi une « compilation de références » mise à jour sur le sujet, voir en ligne : <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/feb-2016/RA0831%20Non%20invasive%20Prenatal%20testing%20Final.pdf>

<sup>46</sup> Des mandats d'évaluation en lien avec le de dépistage de la T21 ont été octroyés, au fil de l'évolution de l'organisation du réseau de la santé, à différents organismes. Multiples rapports en sont issus. Voir : CONSEIL D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ DU QUÉBEC (CÉTS). *Les enjeux du dépistage et du diagnostic prénatal du syndrome de Down*, Montréal, CETSQ, 1999, xviii- 92 p. AGENCE D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES ET DES MODÈS D'INTERVENTION EN SANTÉ (AETMIS). *Le dépistage prénatal du syndrome de Down et d'autres aneuploïdies au premier trimestre de la grossesse, rapport préparé pour l'AETMIS* par Alicia FRAMARIN, Montréal, AETMIS, 2003, xxi-84 p. COMMISSAIRE À LA SANTÉ ET AU BIEN-ÊTRE. *Rapport de consultation sur les enjeux éthiques du dépistage prénatal de la trisomie 21, ou syndrome de Down, au Québec : des choix individuels qui nous interpellent collectivement*, janvier 2009. Finalement, le GROUPE DE TRAVAIL SUR LE DÉPISTAGE PRÉNATAL DE LA TRISOMIE 21 DU MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX, *Programme québécois de dépistage prénatal de la trisomie 21*, Cadre de référence, février 2011.

autorités ministérielles dans la prise d'une décision éclairée quant à l'ajout d'une nouvelle analyse de biologie médicale au Répertoire. »<sup>47</sup>

Dans le cas d'une éventuelle couverture du NIPS, il s'agirait d'un test à intégrer au sein d'un programme populationnel de dépistage existant. Le Comité de coordination du Programme PQDPT21 a le mandat de « faire des recommandations au MSSS concernant tout nouveau marqueur ou technologie de dépistage à ajouter au Programme »<sup>48</sup>. Il importe de noter que dans le cadre de référence actuel de ce programme, les deux établissements coresponsables du programme

« (...) ont pour responsabilités de

-réaliser les analyses de laboratoire pour l'ensemble de la clientèle du programme (...) »<sup>49</sup>

Donc, si le NIPS était éventuellement exécuté localement, au sein d'établissements publics (par exemple aux 2 établissements qui font les analyses pour le PQDPT21), le MSSS demanderait vraisemblablement l'évaluation de l'INESSS aux fins d'inclusion dans le *Répertoire* : ce processus d'ajout d'une procédure au *Répertoire* requiert qu'une demande en ce sens soit acheminée à la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale (DBBM) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).<sup>50</sup> Dans ce cas-ci, nous anticipons qu'en plus de l'intégration du NIPS dans le *Répertoire*, une éventuelle couverture du NIPS par le réseau public impliquera d'autres acteurs : par exemple, les établissements qui effectuent les analyses devront envisager des ententes avec les entreprises privées détentrices des brevets de l'un ou l'autre des tests actuellement disponibles sur le marché, afin d'effectuer l'analyse localement, ou encore, qu'un prix d'achat collectif de test NIPS soit convenu pour l'analyse par ses mêmes laboratoires privés pour les établissements ou le PQDPT21.<sup>51</sup>

<sup>47</sup> MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX DU QUÉBEC, *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale 2016-17*, 2016 (page 53).

<sup>48</sup> PQDPT21, *Cadre de référence* 2011, page 28

<sup>49</sup> Id., page 27

<sup>50</sup> INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE EN SANTÉ ET SERVICES SOCIAUX (INESSS) « Procédures de biologie médicale »; « Procédures et critères d'évaluation. » en ligne : <https://www.inesss.qc.ca/activites/procedures-de-biologie-medicale/processus-et-criteres-devaluation.html>

<sup>51</sup> Les deux provinces canadiennes qui ont intégré le NIPS dans leur couverture pour certaines patientes ont opté pour des collaborations avec des entreprises privées. En Colombie-Britannique, Dynacare effectue le test Harmony pour le BC Prenatal Genetic Screening Program. Voir en ligne : BC PRENATAL GENETIC

Telles discussions feraient partie du mandat du *Comité consultatif Évaluation et technologies innovante* de l'INESSS, qui depuis décembre 2012 doit:

« (...) favoriser un dialogue avec les principaux acteurs des technologies innovantes dans notre système de santé, afin d'en optimiser les stratégies d'évaluation de façon à rendre justice aux technologies innovantes susceptibles d'apporter le plus de valeur ajoutée et d'appuyer les décisions liées à leur implantation, tout en tenant compte des perspectives des divers acteurs du système de santé et de services sociaux »<sup>52</sup>

Finalement, soulignons qu'une équipe de chercheurs pancanadienne, le projet PEGASE (PErsonalisation par la Génomique du dépistage des Aneuploïdies dans le Sang matErnel) a lancé en novembre 2013 « une étude indépendante pour valider la performance et l'utilité de nouvelles méthodes génomiques de dépistage prénatal chez la femme enceinte utilisant une simple prise de sang. »<sup>53</sup> Leurs résultats sont attendus dans les prochaines années.<sup>54</sup> Ce consortium n'est pas mandaté par le MSSS (il reçoit du financement public de multiples organismes subventionnaires de recherche en santé avec participation privée),<sup>55</sup> mais les données probantes qu'il vise à obtenir seront d'une grande pertinence

---

SCREENING PROGRAM, « *Requisition for funded NIPT in BC* », en ligne : [http://www.perinatalservicesbc.ca/Documents/Screening/Prenatal-HCP/DynacareLabRequisition\\_Funded.pdf](http://www.perinatalservicesbc.ca/Documents/Screening/Prenatal-HCP/DynacareLabRequisition_Funded.pdf). En Ontario, pour le Ministry of Health and Long Term Care, le prescripteur a l'option entre Dynacare et LifeLabs qui effectue le test Panorama LIFELABS GENETICS, « Panorama funded by MOHLTC » en ligne: <http://www.lifelabsgenetics.com/wp-content/uploads/2016/08/Panorama-MOH-Funded-Req-Aug-2016.pdf>.

<sup>52</sup> INESSS, *Mandat du Comité Consultatif Comité consultatif Évaluation et Technologies Innovantes* <https://www.inesss.qc.ca/reseauxet-partenaires/mecanismes-de-liaison/mandat-du-comite-consultatif.html>

<sup>53</sup> Pour une description du projet PEGASE, voir en ligne: <http://pegasus-pegase.ca/fr/a-propos/>

<sup>54</sup> Selon ClinicalTrials.gov, début de l'étude PEGASE en novembre 2013 avec projection de fin de l'étude en décembre 2017. Voir : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01925742?term=pegasus&rank=4> Accédé : 20-04-2017

<sup>55</sup> Selon une publication récente du groupe, les organismes subventionnaires incluent, sans lien de dépendance, de certaines entités privées et ce afin de remplir des critères d'un organisme subventionnaire publique: « Funders of the PEGASUS project include Génome Québec, Genome Canada, the Government of Canada, and the Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche, de la Science et de la Technologie du Québec. Additionally, PEGASUS, according to Genome Canada's rules, must fund part of its research program with in-kind contributions from other partners. This research project, therefore, receives funding from private corporations that offer either commercial genomics-based NIPT (Ariosa Diagnostics Inc., San Jose, CA) or offer reagents and equipment that can be used to perform genomics-based non-invasive prenatal assays (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA; Illumina, Inc., San Diego, CA; QIAGEN, Hilden, Germany; Perkin Elmer, Inc., Waltham, MA). *Private funding is at arm's length.* », voir : Blake MURDOCH, Vardit RAVITSKY, Ubaka OGBOGU *et al.* *Non-invasive prenatal testing and the unveiling of an impaired translation process.* 2017 JOGC.

pour l'ÉTS du NIPS au sein d'un programme de dépistage populationnel comme celui du Québec.<sup>56</sup>

Ainsi, nous avons mis en contexte la disponibilité du NIPS au sein du réseau privé au Québec, sa non-couverture par le système public, et la naissance d'une période intérimaire inévitable qu'engendrer le processus d'ÉTS. Nous allons maintenant décrire l'état des lieux du dépistage prénatal de la T21 au Québec ce qui permettra, ensuite, d'illustrer les enjeux, (certains connus et d'autres uniques), issus de l'arrivée du NIPS.

## 1.2. Le dépistage prénatal de la trisomie 21

### 1.2.1. Le dépistage prénatal et le diagnostic prénatal

#### 1.2.1.1. Le dépistage prénatal de la trisomie 21

Wilson et Jungner, de l'Organisation Mondiale de la Santé, ont publié en 1968 des critères pour aider au choix de maladies à dépister au niveau populationnel.<sup>57</sup> Au fil des années, certaines modifications ont été proposées pour leur permettre une mise à jour de l'ère génomique, mais les critères classiques, en annexe, demeurent intemporels et sont au cœur de tout programme de dépistage.<sup>58</sup>

Il est désormais convenu que la T21 constitue une cible appropriée pour un dépistage populationnel prénatal car il remplit la majorité de ces critères. Le phénotype\* *post-natal*

---

<sup>56</sup> L'étude annonce l'objectif suivant sur le répertoire international d'études scientifiques ClinicalTrials.gov : « The team of researchers will compare the real-life performance of different non-invasive assays and strategies to screen for fetal aneuploidy, and identify an evidence-based cost-effective approach for implementation of this new technology in the Canadian health care system. » En ligne: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01925742>

<sup>57</sup> JMG. WILSON et G. JUNGNER, *Public health papers, 34 Principles and Practice of Screening for Disease*, World Health Organization, Geneva 1968.

<sup>58</sup> Voir Annexe B – Les critères de dépistage selon Wilson et Jungner. Tableau tiré de Anne ANDERMANN, Ingrid BLANCQUAERT, *ET AL, Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age : a review of screening criteria over the past 40 years*. (2008), Bulletin of the World Health Organization, April, 86 (4).

de la T21 est bien caractérisé<sup>59</sup> et il est relativement sévère.<sup>60</sup> La cause génétique de la T21 est bien connue, et peut être confirmée par un test fiable et reproductible (le caryotype\*)<sup>61</sup>; la T21 est fréquente, et a au moins un facteur de risque identifié au niveau populationnel, l'âge maternel.<sup>62</sup> Quoiqu'un traitement spécifique ne peut être offert, le dépistage et diagnostic prénataux de la T21 confèrent des options. Pour certaines patientes/certains couples, la suspicion prénatale permettra à la patiente/au(x) futur(s) parent(s) d'un enfant à naître avec la T21 de s'y préparer au niveau social, psychologique et logistique ; pour d'autres, la confirmation du diagnostic sera motif d'interruption médicale de la grossesse (IMG)\*.

Or, si le phénotype *post-natal* de la T21 est bien caractéristique, il n'est pas de même pour le phénotype *prénatal*. La T21 n'a typiquement pas de manifestations *sine qua none* durant la grossesse. Outre l'âge maternel, certains les *marqueurs* facteurs permettent d'estimer le

---

<sup>59</sup> Quoique sa sévérité de la maladie variera d'un individu à l'autre, les personnes avec T21 ont un faciès particulier et reconnaissable ; un déficit intellectuel (100%), allant du léger au sévère ; des malformations diverses (notamment cardiaques ou gastro-intestinales) (environ 50%) ; et divers autres problèmes de santé au courant de leur vie (endocriniens, gastro-intestinaux, hématologiques, *et al.*). Les individus avec T21 ont notamment des risques accrus de leucémie (20 fois supérieurs à la population générale), de démence précoce de type Alzheimer (plus de 50%). Voir table 1.3, *Defects and complications associated with Down Syndrome*, Aubrey MILUNSKY et Jeff M. MILUNSKY, "Chapter 1 : Genetic Counseling : Preconception, Prenatal and Perinatal. Dans Genetic Disorders and the Fetus : Diagnosis, Prevention and Treatment.", dans Aubrey MILUNSKY AND Jeff M. MILUNSKY, *Genetic disorders of the foetus*, 2016, page 7.

<sup>60</sup> Une perspective importante, mais qui dépasse le cadre de cet essai, est celle mis de l'avant par les groupes de parents et des familles d'individus atteints de la T21, qui expriment que les programmes de dépistage prénataux de la T21 constituent une forme d'acharnement démesuré vis-à-vis la T21 en particulier. Leur perspective soutient qu'un programme de dépistage populationnel promeut l'interruption médicale des grossesses atteintes de T21. Cette critique s'arrime à celle, plus générale, nommée dans la littérature la « disability critique ». Cette voix de groupes de parents et patients est bien présente dans toute discussion sur le dépistage prénatal, et nous rappelle que le dépistage prénatal, en contraste avec un dépistage de patients pour un cancer ou une autre maladie sujette à un traitement, peut se solder par une interruption de grossesse et donc la non-naissance des individus ayant la caractéristique dépistée. Pour discussion détaillée de cet enjeu dans le cadre du NIPS, voir : Chris KAPOSY, *A Disability Critique of the New Prenatal Test for Down Syndrome*, 2013, Kennedy Institute of Ethics Journal, Volume 23, Number 4, pp. 299-324.

<sup>61</sup> Le complément chromosomique normal chez l'humain est composé de 22 paires de chromosomes dits autosomes, et d'une paire de chromosomes sexuels, pour un total de 46 chromosomes. La trisomie 21 est confirmée chez un individu lorsque le caryotype, c'est-à-dire l'analyse des chromosomes sur un matériel biologique (sang, tissus, cellules fœtales dans le liquide amniotique) démontre trois copies plutôt que deux copies du chromosome 21.

<sup>62</sup> Quoique la trisomie 21 peut survenir à n'importe quelle grossesse, chez une femme de n'importe quel âge, elle est statistiquement plus fréquente en fonction de l'avancement de l'âge maternel. Voir tableau du risque empirique selon l'âge, PQDPT21, « *Trisomie 21 Génétique et incidence* » en ligne : <http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/depistage-prenatal/index.php?trisomie-21>

<sup>63</sup> Par exemple, certaines malformations fœtales (ex. un canal atrio-ventriculaire ou une atrésie duodénale) ou certains éléments à l'histoire familiale ou certains caryotypes parentaux constituent un facteur de risque très élevé pour la T21 chez le fœtus. Dans la mesure où le risque de T21 est à priori élevé dans tels sous-

risque de la T21. Ces marqueurs sont biochimiques ou échographiques. Les marqueurs biochimiques sont des taux d'hormones mesurées dans le sang maternel, au premier et/ou au deuxième trimestre (des « marqueurs sériques »<sup>64</sup>). Les marqueurs échographiques sont la mesure de la clarté nucale\*<sup>65</sup> au premier trimestre, et la recherche de certains signes radiologiques à au deuxième trimestre.<sup>66</sup> Selon divers algorithmes, ces marqueurs calculent un risque de T21; chaque algorithme de dépistage affiche une performance variable, avec ses taux de faux positifs et faux négatifs correspondants.<sup>67</sup> Le résultat d'un test de dépistage du risque de T21 est une valeur numérique (ex. 1 sur 160, 1 sur 10,000), mais pour les fins de cet essai, nous simplifierons ces résultats de manière binaire : le risque sera *faible* ou le risque sera *élevé*.

---

groupes de la population, ces situations sont différentes de celles que vise le dépistage populationnel (i.e. dépistage d'un groupe à « risque populationnel général »). Nous les excluons donc pour les motifs de notre discussion. Ces cas bénéficient d'un conseil génétique personnalisé sur leur risque de T21.

<sup>64</sup> Voir note 7

<sup>65</sup> La clarté nucale est une mesure quantitative faite par échographie entre les 11<sup>e</sup> et 13<sup>e</sup> semaines de grossesse, qui nécessite une certaine expertise échographique. Cette compétence fait l'objet d'une formation et d'une certification particulière par un organisme du Royaume-Uni, la *Fetal Medicine Foundation*. Un processus de maintien de la compétence régulière est prévu par l'organisme.

Voir : THE FETAL MEDICINE FOUNDATION, *Certificates of Competence, Nuchal Translucency Scan*, en ligne : <https://fetalmedicine.org/training-n-certification/certificates-of-competence/nuchal-translucency-scan>.

<sup>66</sup> Il ne s'agit *pas* des malformations fœtales : les marqueurs échographiques sont des variations échographiques conférant un facteur de risque de T21. La valeur relative des « marqueurs échographiques du deuxième trimestre » est établie par une directive clinique de la SOGC datant de 2005. Dans les dix dernières années les valeurs respectives de ces marqueurs ont été nombreuses fois révisées quant à leur contribution au risque de T21 ; une révision de la position de la SOGC sur ce sujet demeure très attendue par les cliniciens en 2017. Voir : SOGC *Fetal Soft Markers in Obstetric Ultrasound, Clinical practice guideline No162*, 2005.

<sup>67</sup> En 2007, la SOGC a analysé la performance de différents protocoles et émis des recommandations de performance minimales pour un test de dépistage. Divers algorithmes de dépistage parmi ceux-ci sont donc disponibles dans les provinces canadiennes et en cliniques privées. Pour les fins de cet essai et pour simplifier l'analyse, nous considérerons qu'ils sont équivalents tant qu'il s'agisse d'algorithmes de dépistage qui atteignent les seuils de performance minimaux de la SOGC. Par contre, pour les patientes individuelles, la performance de chacun pourrait influencer leur choix de dépistage. Par exemple, puisque le dépistage biochimique intégré avec ou sans clarté nucale remplissent chacun les critères minimaux de la SOGC, nous considérerons que l'accès à l'un ou l'autre des méthodes de dépistage est adéquat et que les dépistages sont équivalents. Toutefois, la performance du dépistage qui inclut la clarté nucale a une performance supérieure. Voir note 8

### 1.2.1.2. Le diagnostic prénatal de la trisomie 21

*Par définition*, même le test de dépistage le plus performant<sup>68</sup> peut engendrer des faux positifs et des faux négatifs. Seul un test diagnostique peut confirmer ou infirmer un risque estimé par un dépistage. Si un test de dépistage conclut à un risque élevé de T21, un test diagnostique sera offert à la patiente pour confirmer ou infirmer la présence de T21 chez son fœtus. Le test diagnostique est un caryotype effectué sur un spécimen de matériel génétique fœtal. Pour obtenir un spécimen fœtal, un geste effractif est requis : soit une biopsie des villosités choriales\*, une amniocentèse\* ou une cordocentèse\*<sup>69</sup>. Chacun de ces gestes effractifs comporte des risques de complications, notamment le risque d'une perte fœtale iatrogénique<sup>70</sup> ou d'une naissance prématurée, si le geste effractif a lieu après le seuil de la viabilité fœtale. Il s'agira d'un *diagnostic* prénatal si le caryotype effectué sur ce spécimen fœtal prélevé confirme la présence de T21.

Inévitablement, certains gestes effractifs faits dans le but d'un diagnostic prénatal mèneront à une perte fœtale. Ceci peut survenir sur une grossesse atteinte ou non-atteinte de T21 (i.e. sur un « vrai-positif » ou un « faux-positif » du dépistage). Un objectif important de tout programme de dépistage populationnel de la T21 est de minimiser ce risque en identifiant le mieux possible les grossesses à risque élevé.

### 1.2.1.3. Le dépistage d'une population v. le diagnostic d'une grossesse

Pour identifier le mieux possible les grossesses au risque réellement élevé, la performance d'un test de dépistage doit être interprétée pour chaque patiente individuellement. Un

---

<sup>68</sup> La performance d'un test de dépistage reflète sa capacité de détecter des vrais-positifs et des vrais-négatifs, en contraste à des faux-positifs et des faux-négatifs. Pour détails, voir l'Annexe C - Termes relatifs à la performance d'un test de dépistage pour la trisomie 21 .

<sup>69</sup> Sauf si requis par le sens de la discussion, pour alléger le texte, le terme amniocentèse sera dorénavant utilisé pour référer au diagnostic prénatal effractif, plutôt qu'une énumération des trois possibles types de prélèvement fœtal, puisqu'il s'agit de la méthode la plus fréquemment applicable au moment où le résultat d'un dépistage à risque élevé devient disponible.

<sup>70</sup> Le risque de complication doit être personnalisé selon les données applicables à chaque patiente. De façon générale, les risques de perte fœtale iatrogénique avec l'amniocentèse et la biopsie des villosités choriales est de 0.5% à 1.0%, et de 1.3% jusqu'à 25% avec la cordocentèse. Voir: SOGC. *Prenatal Diagnosis Procedures and Techniques to Obtain a Diagnostic Fetal Specimen or Tissue: Maternal and Fetal Risks and Benefits. Clinical Practice Guideline No 326* (Replaces #168, November 2005).. 2015, J Obstet Gynaecol Can, vol 37(7) pages 656–668. En ligne: <https://sogc.org/wp-content/uploads/2015/06/gui326CPG1507E.pdf>



concept épidémiologique permet de transposer la performance d'un outil de dépistage (validité analytique) sur une personne individuelle (validité clinique): la valeur positive prédictive (VPP)<sup>71</sup>. Illustré simplement, la VPP représente la probabilité de concordance entre les résultats du dépistage et du diagnostic prénatal. La VPP est influencée par deux facteurs : la performance du test et la prévalence de la maladie dans la population sur laquelle le dépistage est effectué. Résumons le concept ainsi : même un test de dépistage à performance excellente aura une VPP faible si la maladie recherchée est extrêmement rare dans le groupe dépisté ; *à contrario*, ce même test aura une VPP supérieure s'il est utilisé dans un groupe où la maladie est plus fréquente.<sup>72</sup>

Ainsi, si le test diagnostique (et donc le geste effractif) est limité à un groupe avec un risque réellement élevé de la maladie, la concordance diagnostique (donc la VPP) sera la plus grande. L'interprétation populationnelle de la performance d'un nouveau test doit donc tenir compte de la population sur laquelle il a été étudié, et sur laquelle il sera appliqué. Par exemple, il est possible qu'un processus de dépistage en deux ou même trois étapes, comme un effet « d'entonnoir », permette de mieux cibler un groupe où la maladie est plus fréquente afin d'offrir le diagnostic effractif que sélectivement, à celui-ci.

Plusieurs programmes de dépistage de la T21 reflètent cette logique. Aux données de première intention (âge maternel, histoire familiale), sont ajoutées des données du premier trimestre (marqueurs sériques et/ou clarté nucale), puis celles du deuxième trimestre (marqueurs sériques et/ou échographiques). Si le risque de T21 est déjà très élevé au premier trimestre, un diagnostic prénatal précoce peut être proposé, par biopsie des villosités choriales. Si le risque est faible au premier trimestre mais augmenté par l'ajout de marqueurs sériques ou échographiques du deuxième trimestre, un diagnostic prénatal

---

<sup>71</sup> Voir définitions en Annexe C – Termes relatifs à la performance d'un test de dépistage pour la trisomie 21

<sup>72</sup> Par exemple, si un clinicien veut comparer la performance d'un test de dépistage A à un test de dépistage B dans une même population, le test ayant la VPP la plus élevée trouvera le plus de « vrais cas » parmi les dépistages positifs. De même, un test de dépistage A utilisé dans deux populations X (où la maladie est très rare) et Y (où la maladie est très fréquente), dépistera plus de « vrais cas » dans la population Y. Cette valeur est plus utile que la performance du test de dépistage lorsqu'il est question d'appliquer un dépistage populationnel aux soins individuels offerts à une patiente.

Pour une illustration numérique de cet impact, voir l'Annexe D - La valeur positive prédictive selon la prévalence populationnelle



sera proposé, par amniocentèse. Si le diagnostic prénatal effractif se fait sur une population à risque nettement élevé, la VPP du dépistage sera plus élevée.

#### 1.2.1.3.1. La valeur-ajoutée d'un nouveau test pour une patiente v. pour une population

Comment mesurer la valeur-ajoutée du NIPS par rapport au dépistage de la T21 tel que nous le connaissions jusqu'à maintenant ? Cette valeur-ajoutée du NIPS sera-t-elle la même pour toutes les patientes ?

Le débat sur la VPP du NIPS dans des populations distinguées par leur risque (i.e. les grossesses à risque faible (GRF) v. les grossesses à risque élevé (GRE)) est au cœur de plusieurs des enjeux que nous présentons dans cet essai. Le débat scientifique est vif : avons-nous les données suffisantes pour justifier la recommandation d'un NIPS à toutes les femmes enceintes ou uniquement à celles ayant un risque élevé au « dépistage traditionnel »<sup>73</sup> ? Ces données sont-elles sans biais commercial ? Devrait-on redéfinir les catégories de risque (ex. créer un risque « intermédiaire ») pour refléter la récente disponibilité d'un tel test de dépistage ? Cet essai ne fera pas l'analyse des données scientifiques au cœur des débats.<sup>74</sup> Il importe plutôt pour les fins de ce travail de signaler son existence de tels débats, parce la question de sélectionner la population ciblée idéale est centrale aux enjeux déontologiques, éthiques et sociaux que nous soulevons. Elle présage les enjeux déontologiques et éthiques pour le médecin individuel ainsi que les enjeux éthiques et sociaux pour notre collectivité.

Il serait simpliste de croire qu'un nouveau test est toujours « meilleur », ou que la valeur-ajoutée d'une innovation est la même pour tous les patients. L'utilisation judicieuse de tout test génétique est déjà un exercice complexe ; son utilisation appropriée au sein d'un programme de dépistage populationnel qui existe dans le cadre d'un système de santé

<sup>73</sup> Nous désignons désormais dans cet essai « dépistage traditionnel » tout dépistage sérique et/ou échographique qui n'inclut pas de NIPS

<sup>74</sup> Pour un aperçu des échanges à ce sujet, citons deux parmi multiples articles importants sur le sujet, qui ont suscité de nombreux échanges via les revues scientifiques et lors de congrès professionnels depuis 2014. Par exemple, voir Diana BIANCHI, R.Lamar PARKER, Jeffrey WENTWORTH *et al.* *DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening*. 2014 N Engl J Med. Pages:799-808 en ligne : <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1311037#t=letters> et Mary E. NORTON, Bo JACOBSSON, Geeta K. SWAMY *et al.* *Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy*, 2015, N Engl J Med; 372 pages1589-1597 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1407349#t=letters>. Le dialogue des divers correspondants se trouve dans les onglets « letters ».

universel à payeur unique... l'est encore plus. Déterminer ce qu'est une utilisation judicieuse doit prendre en considération des enjeux épidémiologiques (ex. la VPP), économiques, organisationnels et éthiques. Ceux-ci sont abordés dans le processus d'ÉTS. Nous avançons que la période intérimaire met en surbrillance l'importance de ces enjeux. Durant la période intérimaire, une innovation est introduite dans l'environnement, aux abords du réseau public, mais toujours en interaction avec celui-ci. C'est une période d'interdépendance où le temps n'est pas figé : la technologie étudiée par l'ÉTS est elle-même transformée durant le processus d'ÉTS.

Afin de finalement situer notre étude de cas dans l'historique du dépistage prénatal de la T21 au Québec, nous le résumons ici brièvement.

### 1.2.2. Le dépistage et le diagnostic prénatal de la trisomie 21 au Québec

#### 1.2.2.1. Les méthodes de dépistage

Chaque marqueur de dépistage de la T21 a connu une période intérimaire. Au Québec, chacun des nouveaux marqueurs de dépistage a transité par le réseau privé.

##### 1.2.2.1.1. L'âge maternel

Le risque de T21 augmente en fonction de l'âge maternel. À partir de l'âge de 35 ans, le risque qu'une femme soit enceinte d'un fœtus atteint de T21 est estimé à environ 1/300. Le risque de complications/perte fœtale iatrogénique de l'amniocentèse est d'environ du même ordre.<sup>75</sup> Ainsi, cette valeur a longtemps été la valeur du « seuil de dépistage » auquel une amniocentèse était offerte aux femmes enceintes. L'âge maternel constitue une forme rudimentaire de dépistage du risque de T21. Depuis les années soixante, les femmes du Québec de 35 ans et plus avaient accès à une amniocentèse, couverte par le réseau public. Dès 1999, un rapport de la CÉTS a démontré que le dépistage biochimique, alors offert au privé seulement, promettait d'améliorer la performance du dépistage au public :

---

<sup>75</sup> Pour les femmes à risque dit « faible », i.e. sous le seuil de 1/300, une amniocentèse au privé était disponible. Le *Cadre de référence* du PQDPT21 résume : « Au Québec, depuis 1976, le diagnostic prénatal par amniocentèse est offert aux femmes enceintes âgées de 35 ans et plus ainsi qu'à celles qui sont à probabilité élevée d'anomalies chromosomiques », page 4.

« Les résultats obtenus suggèrent que le programme actuel offrant une amniocentèse aux femmes enceintes âgées de 35 ans et plus au moment de la naissance (approche 1) est relativement coûteux et peu performant. »<sup>76</sup>

Depuis ses recommandations en 2011, la SOGC déconseille l'utilisation de l'âge maternel seul comme critère d'accès à l'amniocentèse.<sup>77</sup>

#### 1.2.2.1.2. Le dépistage échographique et biochimique

Au fur et à mesure que des marqueurs échographiques (la clarté nucale) et biochimiques (marqueurs sériques du premier et/ou deuxième trimestre de grossesse) furent validés pour le dépistage de la T21, différents programmes de dépistage sont apparus sur le paysage québécois ; chacun de ces éléments de dépistage a passé par sa propre période intérimaire, non pas sans enjeux importants :

« Depuis les années 1990, des tests de dépistage non effractifs sont offerts au Québec par quelques centres hospitaliers et le secteur privé. Ces pratiques de dépistage se sont développées en l'absence de normes claires et de mécanismes uniformes de contrôle de la qualité et varient d'une région à l'autre. »(nous soulignons)<sup>78</sup>

Dès ce moment, des soucis d'accès et d'équité étaient exprimés :

« En 2003, l'Agence d'évaluation des technologies et modes d'intervention en santé recommandait dans un rapport d'offrir à toutes les femmes enceintes du Québec le dépistage de la trisomie 21. (...)»<sup>79</sup> (nous soulignons).

Après une évaluation des diverses options de dépistage<sup>80</sup> la recommandation pour un programme de dépistage populationnel à l'échelle provinciale est émise. Elle se concrétise plusieurs années plus tard avec le PQDPT21, en 2011.

<sup>76</sup> CÉTS, préc., note 46, page iii. Il est intéressant de noter qu'au moment de cette évaluation, il y avait un souci de préservation des acquis et de les intégrer au projet d'implantation du dépistage universel : citant que les femmes de 35 ans et plus, ayant eu accès à l'amniocentèse jusqu'alors, devaient garder accès à ce « droit », le rapport suggère que cette option soit maintenue en plus de l'offre universelle de dépistage sérique : « Le choix d'un seuil d'âge pour offrir l'amniocentèse sans dépistage préalable doit tenir compte des acquis actuels et de l'angoisse que la possibilité du syndrome de Down engendre chez les femmes âgées de 35 ans et plus. » CÉTS, préc., note 38, page iv.

<sup>77</sup> A noter qu'en 2011, la recommandation d'une amniocentèse d'emblée offerte aux femmes de 40 ans et plus est tombée: voir SOGC *Dépistage prénatal de l'aneuploïdie fœtale en ce qui concerne les grossesses monofœtales* (Remplace #187 (fév. 2007)), 2011.

<sup>78</sup> Cadre de référence, page 4

<sup>79</sup> Cadre de référence, page 4

<sup>80</sup> L'évaluation par la CÉTS en 1999 s'est penchée sur le dépistage sérique au deuxième trimestre ; l'évaluation de l'AÉTMIS en 2003 s'est concentrée sur le dépistage au premier trimestre. CÉTS, préc., note 38 et AÉTMIS, préc., note 46.

### 1.2.2.2. L'établissement du Programme québécois de dépistage prénatal de la trisomie 21 (PQDPT21)

#### 1.2.2.2.1. Les principes directeurs

Le PQDPT21 a été déployé entre 2010 et 2013 sur l'ensemble du territoire québécois.<sup>81</sup> Il est offert aux femmes enceintes de tout âge. Leur participation est volontaire et doit faire l'objet d'un consentement éclairé ou d'un refus éclairé<sup>82</sup>. Le Cadre de référence du programme a des objectifs, inspirés de la *Loi Canadienne sur la Santé* : « les principes directeurs d'un programme de dépistage prénatal de la trisomie 21 sont l'universalité, l'accessibilité, l'équité et la qualité des services »<sup>83</sup>.

Une évaluation complète des enjeux éthiques de ce programme n'est pas du ressort de notre essai, mais a été l'objet d'un rapport exhaustif du Commissaire à la Santé et au Bien-Être en 2009, issu d'une consultation publique qui a précédé la mise en place du *Programme*, en 2007-08.<sup>84</sup> Dans son volumineux rapport le Commissaire relève notamment des enjeux éthiques, telle l'iniquité à l'accès à l'information sur le dépistage et sur la T21, et du libre choix de participer ou non à un dépistage. Cette iniquité à l'information brimait, selon lui, le droit des patientes d'être informées. Bien avant le NIPS, le Commissaire soulevait donc des enjeux d'équité dans cette offre variable au public et au privé:

« Par ailleurs, des tests de dépistage sont offerts actuellement au Québec de manière variable, sous différentes formes et avec différents degrés de fiabilité, dans le réseau public et le secteur privé. L'accessibilité aux tests dépend des régions, de l'initiative des femmes et des couples et, lorsque les services sont uniquement offerts dans le secteur privé, de leurs moyens financiers. Il en résulte une iniquité d'accès à de l'information de qualité relativement au dépistage prénatal de la trisomie 21.

<sup>81</sup> MSSS-ÉVALUATION SANTÉ ET SERVICES SOCIAUX, *Résultats au regard de l'implantation du Programme québécois de dépistage prénatal de la trisomie 21*, 2015. Pour un schéma de la structure du programme, voir l'Annexe E – Le programme québécois de dépistage prénatal de la trisomie 21.

<sup>82</sup> Le taux de participation est recensé à 14.7% en 2011, 34.9% en 2012 puis 40.9% en 2013- MSSS, *Résultats au regard de l'implantation du Programme québécois de dépistage prénatal de la trisomie 21*, 2015, page 19

<sup>83</sup> PQDPT21, *Cadre de référence*, page 5

<sup>84</sup> COMMISSAIRE À LA SANTÉ ET AU BIEN-ÊTRE DU QUÉBEC, *Consultation sur les enjeux éthiques du dépistage prénatal de la trisomie 21, ou syndrome de Down, au Québec – Des choix individuels qui nous interpellent collectivement – Rapport de consultation*. janvier 2009. En ligne : <http://www.csbe.gouv.qc.ca/consultations/2007.html>

Ce constat prend toute son importance dans un contexte où le principe du libre arbitre des parents en matière de procréation, reconnu en Amérique du Nord, a été réitéré tout au long de la consultation. »<sup>85</sup> (nous soulignons)

Le PQDPT21 a opté pour un dépistage biochimique intégré du premier et deuxième trimestre. Il remplit les critères de performance établis par la SOGC sans inclure le dépistage échographique du premier trimestre (la clarté nucale). À l'échelle provinciale, le dépistage de la clarté nucale était considéré « une limite à la généralisation de la méthode à l'échelle du Québec. »<sup>86</sup> Cependant, le Cadre de référence du PQDPT21 a prévu des modifications ultérieures au programme, afin que la clarté nucale soit introduite progressivement dans le *Programme*, sur aval du MSSS, sur recommandation du comité de coordination du Programme, et si assorti à un mécanisme de suivi.<sup>87</sup>

Ainsi, malgré un nouveau programme se voulant universel, la clarté nucale voyait sa période intérimaire prolongée par sa non-couverture universelle, notamment car l'expertise requise pour offrir ce service n'était pas d'emblée disponible pour tout le territoire québécois.

#### 1.2.2.2.2. La symbiose public-privé : l'exemple de la clarté nucale

Certains centres hospitaliers du Québec offrent le service de dépistage échographique au premier trimestre (la clarté nucale) et ce sans frais à leurs patientes car ce soin est offert au sein de l'établissement.<sup>88</sup> L'accès à cet élément du dépistage est établi selon des critères locaux (donc en fonction d'indications médicales et de la disponibilité des ressources de l'établissement).<sup>89</sup>

---

<sup>85</sup> Id., page 7

<sup>86</sup> Les obstacles, sont selon le PQDPT21 *Cadre de référence* (2011, page 7) : « La mesure de la clarté nucale au 1er trimestre est exposée à une variabilité entre observateurs requérant des mécanismes d'assurance de la qualité et exige un encadrement particulier qui n'est pas actuellement disponible partout au Québec » et que « La combinaison des méthodes de dépistage biochimique et échographique au 1er trimestre s'avère performante, mais elle implique la mesure de la clarté nucale, ce qui constitue une limite à la généralisation de la méthode à l'échelle du Québec. »

<sup>87</sup> PQDPT21, *Cadre de référence* 2011, page 8

<sup>88</sup> LSSSS, article 79

<sup>89</sup> Tel qu'élaboré plus haut dans ce texte, si l'exécution de l'échographies de clarté nucale est offerte au sein d'un centre hospitalier public du Québec, elles constituent un soin de santé couvert par le système public. Les critères d'accès à ce soin couvert seront déterminés par les règles de gestion de l'établissement et les recommandations du CMDP. Cf. Mélanie BOURASSA-FORCIER et al., préc., note 21, Annexe 3, page 138.

Les patientes désireuses de se prévaloir d'une clarté nucale au privé peuvent l'intégrer au PQDPT21, à condition qu'il s'agisse d'une échographie effectuée par un échographiste « reconnu » par le *Programme*. Un mécanisme a été établi afin de permettre une symbiose harmonieuse entre le PQDPT21 au public et la CN au privé : le *Registre des opérateurs échographistes reconnus par le Programme pour la mesure de la clarté nucale*.<sup>90</sup> Ce mécanisme permet d'établir le contrôle de la qualité d'une composante du dépistage offerte par le privé, mais intégrée au programme de dépistage public qui lui, ne peut l'offrir universellement au sein des établissements.

Malgré la gratuité du PQDPT21, certaines patientes opteront pour un dépistage effectué entièrement au réseau privé (dépistage échographique et/ou biochimique). Le *Registre des opérateurs* ne s'applique qu'à l'utilisation de la clarté nucale pour le PQDPT21.<sup>91</sup> Ainsi, même avec un programme universel « gratuit » en place, les patientes ont des options entre le public et le privé et exercent un choix quant à quel dépistage de la T21 obtenir.<sup>92</sup> Même avant la révolution du NIPS, les femmes enceintes du Québec avaient des décisions complexes à prendre face dépistage prénatal de la T21. Participer ou non à un dépistage pour la T21 ? L'obtenir au public, au privé, ou un mélange des deux ? Devant un risque élevé, opter pour un diagnostic prénatal malgré les risques iatrogéniques ? Devant un

---

<sup>90</sup> Pour une inscription au *Registre des opérateurs*, le médecin doit : (1) Être titulaire d'un certificat de compétence de la *Fetal Medicine Foundation* pour la mesure de la clarté nucale (2) Effectuer un minimum de 50 mesures de clarté nucale annuellement. Le maintien de l'inscription au *Registre des opérateurs* requiert la réussite annuelle d'un contrôle de qualité des mesures de clarté nucale établi par le *Programme*. De plus, existe également des normes adaptées aux les Technologues autorisés à pratiquer l'échographie de façon autonome (technologues autonomes) ; ceux-ci doivent « doivent répondre aux exigences de la norme professionnelle en échographie diagnostique de l'Ordre des technologies en imagerie médicale et en radio-oncologie du Québec. » Voir en ligne: MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX *Registre des opérateurs échographistes reconnus par le Programme pour la mesure de la clarté nucale* <http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/depistage-prenatal/professionnels/index.php?inscription-des-operateurs-echographistes> .

<sup>91</sup> Un radiologue ou technologue pourrait ne pas figurer au *Registre des opérateurs* pour divers motifs : par exemple, (a) la non-complétion de la formation recommandée, (2) le non-maintien du nombre minimal de cas requis pour maintenir son inscription, (3) la non-réussite du maintien de l'inscription; ou (4) plus simplement (et moins conséquent), refléter son choix de ne pas s'y inscrire car l'inscription n'est pas requise pour la pratique du dépistage échographique de la clarté nucale en milieu privé (même pour le radiologue ou échographiste qui remplirait les exigences aisément). Ces motifs sont bien différents. La patiente n'aura pas le manque d'information pour la patiente à ce sujet, rappelle la situation que décrivait le Commissaire à la Santé et au Bien-Être, dans la période « pré-PQDPT21 ».

<sup>92</sup> Pour une évaluation de diverses tendances depuis l'instauration du PQDPT21 (ex. taux de participation, taux de refus, taux avec ou sans clarté nucale intégrée, *et al.*), voir MSSS-ÉVALUATION SANTÉ ET SERVICES SOCIAUX, *Résultats au regard de l'implantation du Programme québécois de dépistage prénatal de la trisomie 21*, 2015.

diagnostic prénatal de T21, continuer la grossesse ou l'interrompre ? L'arrivée du NIPS ajoute encore plus d'options pour ces patientes et leurs médecins. Le Cadre de référence du PQDPT21 anticipait que « (...) le programme doit être assez flexible pour s'adapter rapidement aux nouvelles méthodes de dépistage.<sup>93</sup> » Or, en 2017, le temps est venu de mettre en œuvre cette flexibilité : comment intégrer le NIPS dans les pratiques actuelles ? Dans notre troisième et dernière mise en contexte, nous explorons les particularités scientifiques du NIPS qui permettent de bien comprendre les défis uniques à sa période intérimaire.

### 1.3. Le dépistage non-effractif des anomalies chromosomiques fœtales dans le sang maternel (le « NIPS »)

#### 1.3.1. Un nouvel outil de dépistage

Le « Saint Graal » des tests génétique en période prénatale serait de pouvoir tester un fœtus sans les risques associés au prélèvement effractif. Un accès à du matériel génétique fœtal sans geste effractif pourrait-il un jour exister, et *remplacer* le diagnostic prénatal effractif ?

La circulation de matériel génétique fœtal dans le sang maternel a été démontrée dès 1969, avec l'identification de *cellules* fœtales dans le sang maternel. Leur manipulation présentait des obstacles techniques majeurs. Près de 30 ans plus tard, la découverte de *fragments* d'ADN fœtal libre, abondants et moins instables, dans le sang maternel a généré un torrent d'intérêt pour les possibles applications cliniques.<sup>94</sup>

Au temps d'écrire ces pages, l'ADN foetal libre n'est toujours pas ce Saint Graal tant attendu. L'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel n'offre **pas** la certitude de refléter la constitution génétique du fœtus, **il demeure un mode alternatif de dépistage et non pas de diagnostic prénatal**. Toutes les directives cliniques au sujet du NIPS précisent qu'un dépistage à risque élevé par NIPS **ne remplace pas un diagnostic**

<sup>93</sup> PQDPT21 *Cadre de référence*, page 7

<sup>94</sup> Voir Table 11.1 : Milestones in cell-free fetal DNA testing, Melissa HILL et Lyn S. CHITTY, « Chapter 11 : Noninvasive prenatal screening and diagnosis using cell-free fetal DNA » dans Aubrey MILUNSKY et Jeff M. MILUNSKY, *Genetic disorders of the foetus*, 2016, page 454.



prénatal, et qu’une confirmation diagnostique par un prélèvement effractif est requis avant qu’un geste irréversible ne soit posé (i.e. une interruption médicale de grossesse).<sup>95</sup> Nous en résumons ici, très brièvement, ses avantages et ses limites.

#### 1.3.1.1. Les avantages du NIPS

Le NIPS est une innovation majeure en matière de dépistage prénatal, avec certains avantages importants. Le résultat de l’analyse est généralement disponible dans moins de deux semaines et il est réalisable dès la 9<sup>e</sup>-10<sup>e</sup> semaine de grossesse; le résultat peut donc être disponible avant la réalisation du dépistage échographique et/ou sérique du premier trimestre<sup>96</sup> et certainement avant ceux du deuxième trimestre. Le NIPS affiche des paramètres de performance<sup>97</sup> supérieurs à certains dépistages traditionnels du premier trimestre. Il peut aussi s’avérer utile dans des circonstances où le dépistage traditionnel est moins performant (ex. grossesses gémellaires). Par ailleurs sa valeur négative prédictive est très élevée : un résultat de NIPS indiquant un risque faible de T21 est jugé très fiable.

---

<sup>95</sup> Exceptionnellement, certains tests d’ADN fœtal circulant dans le sang maternel ont été validés pour usage de diagnostic prénatal non-invasif (*non-invasive prenatal diagnosis*). Ces exemples incluent le dépistage du typage sanguin Rhésus fœtal et du chromosome sexuel masculin - offert par exemple par un laboratoire français pour aider à la prise en charge précoce de pathologies liés au sexe fœtal et nécessitant un motif médical. Voir la fiche d’information : LABORATOIRE CERBA, « Diagnostic de sexe fœtal à partir de sang maternel » en ligne : [http://www.lab-cerba.com/images/espace\\_medecin/SEXFET.pdf](http://www.lab-cerba.com/images/espace_medecin/SEXFET.pdf) . Pour discussion voir : FL. MACKIE, K. HEMMING, S. ALLEN, *ET AL.* *The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis*. 2017; BJOG 124, pages 32–46.

Nous ferons abstraction de ces rares tests dans notre analyse, car il ne s’agit pas d’une fonction des tests NIPS commercialisés pour dépistage de la T21. De plus, ce test serait disponible aux patientes en ayant l’indication médicale au sein des divers CHU du Québec (expérience personnelle) via le mécanisme d’Autorisation pour des services de biologie médicale non-disponibles au Québec (AH-612). Voir : MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX. *Normes et pratiques de gestion Tome II, Répertoire. Circulaire 2011-012*, (2011-03-16).

<sup>96</sup> Cette possibilité peut conférer un avantage important à une patiente, car elle peut mener à une offre de diagnostic effractif plus tôt dans la grossesse, c’est-à-dire une biopsie des villosités chorionales au premier trimestre ou une amniocentèse tôt dans le deuxième trimestre. Voir l’Annexe F- Options de dépistage et dépistage et diagnostic prénatal de la T21: comparaison des options aux États-Unis et au Québec

<sup>97</sup> Voir l’Annexe C - Termes relatifs à la performance d’un test de dépistage pour la trisomie 21.



### 1.3.1.2. Les limites du NIPS

#### 1.3.1.2.1. L'ADN circulant dans le sang maternel... d'origine placentaire

La limite principale du NIPS provient du fait que les fragments d'ADN « fœtal » libre sont en fait majoritairement d'origine... placentaire ! Cette particularité est la principale cause de résultats « faussement » positifs ou négatifs.<sup>98</sup> D'autres sources de résultats faux-positifs ou faux-négatifs du NIPS sont connues : par exemple, les grossesses gémellaires spontanément réduites (où un deuxième placenta libère des fragments d'ADN dans le sang maternel mais ne reflète pas la constitution génétique du jumeau survivant) et le mosaïcisme\* (il peut exister des discordances entre la constitution génétique du fœtus et de son placenta). Certains facteurs maternels, comme l'obésité, peuvent par ailleurs affecter la fiabilité d'une analyse de l'ADN fœtal.<sup>99</sup>

Comment le NIPS diffère-t-il des dépistages traditionnels? Résumé à sa plus simple expression, le NIPS permet d'isoler des fragments d'ADN placentaire présents dans le sang maternel et calculer si la proportion de fragments issus du chromosome 21 sont surreprésentés en relation avec la proportion de fragments issus d'autres chromosomes du placenta. Diverses méthodes de laboratoire identifient les fragments comme étant issus du chromosome 21, et divers algorithmes bioinformatiques permettent de comparer les proportions étudiées.<sup>100</sup> Comparativement aux dépistages traditionnels il ne s'agit plus de marqueurs indirects de la T21 : le NIPS fonctionne offre une quantification du matériel génétique foetoplacentaire lui-même.

#### 1.3.1.2.2. Les fonctionnalités secondaires

Mais même s'ils font sensiblement la même chose, les différents tests NIPS sur le marché ne le font pas de la même manière. Diverses techniques d'analyse génétique (séquençage

---

<sup>98</sup> Le risque bien connu de mosaïcisme foeto-placentaire est une limitation inhérente à l'utilisation de cette technologie. Pour une illustration et une description du phénomène mosaïcisme foeto-placentaire, voir l'Annexe G – Le mosaïcisme foeto-placentaire.

<sup>99</sup> Diana W. BIANCHI et Louise WILKINS-HAUG. *Integration of Noninvasive DNA Testing for Aneuploidy into Prenatal Care: What Has Happened Since the Rubber Met the Road?*, 2014, Clinical Chemistry, 60(1), pages 78-87

<sup>100</sup> Les tests NIPS sur le marché dépistent également les trisomies 18 et 13 mais avec une performance moindre; nous n'abordons pas cette fonction du NIPS dans notre essai. Par ailleurs, les T18 et T13 présentent régulièrement des anomalies fœtales échographiques durant la grossesse, allant du retard de croissance intra-utérin à sa plus simple expression, jusqu'aux malformations multiples et sévères, permettant leur dépistage échographique. Quoique le co-dépistage des trisomies 21, 18 et 13 peut influencer sur le choix des patientes quant à leur choix de dépistage de la T21, nous nous concentrons sur les enjeux de l'alternative au PQDPT21 dans notre analyse.

ciblé ou élargi, analyse de SNPs, *et al.*) et divers algorithmes bio-informatiques différencient les principaux tests sur le marché.<sup>101</sup> Chacun d'eux tente de se distinguer du concurrent, afin de se tailler une part de marché. Parmi les principaux concurrents, tous affichent d'excellentes performances de dépistage pour la T21. Alors comment se distinguent-ils? Quels aspects qui différencient la méthodologie du test A de celle du test B pourraient être importants pour une patiente ?

Certains laboratoires commerciaux mettent en valeur ce que nous appellerons dans cet essai des « fonctionnalités secondaires » de leur test. Par exemple, certains tests permettent de détecter des anomalies chromosomiques de plus petite taille que la trisomie, qui est un chromosome complet surnuméraire. Il s'agit alors de *microdélétions* ou de *microduplications*, c'est-à-dire un nombre de copies supérieur ou inférieur au nombre attendu (i.e. deux copies) pour seulement un fragment de chromosome, plutôt que d'un chromosome complet (on peut parler de trisomie partielle ou de monosomie partielle). Ces anomalies, appelées « variants du nombre de copies » sont fréquents, très variables, et bien connus des médecins généticiens. Certains VNC sont nettement pathogènes; d'autres sont bénins ; d'autres seront difficiles à corréler à une présentation clinique claire avec les connaissances actuelles, surtout avant la naissance. Une autre « capacité secondaire » du NIPS est la capacité de dénombrer les chromosomes sexuels fœtaux X et Y et donc prédire le sexe fœtal dès le premier trimestre, avant qu'il ne soit visible à l'échographie du deuxième trimestre. Certaines autres fonctionnalités secondaires ne sont aucunement attrayantes, mais démontrent la puissance des outils d'analyse, par exemple la possibilité de suspecter un cancer<sup>102</sup> ou une anomalies chromosomique insoupçonnée<sup>103</sup> chez la femme enceinte elle-même...

Si nous transposons ces « fonctionnalités secondaires » dans un modèle de marché, elles peuvent être perçues par le consommateur comme des « valeurs ajoutées » ou des

---

<sup>101</sup>Pour une revue méthodologique, voir Hanna SKRZYPEK et Lisa HUI, *Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy and single gene disorders*, 2017, Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology, 42 pages 26-38

<sup>102</sup> Diana W. BIANCHI, Darya CHUDOVA, Amy J. SEHNERT, *et al.* *Noninvasive Prenatal Testing and Incidental Detection of Occult Maternal Malignancies*, 2015, JAMA, 314(2):162-169

<sup>103</sup> Matthew W. SNYDER, IAvone E. SIMMONS, Jacob O. KITZMAN, *ET AL.* *Copy-Number Variation and False Positive Prenatal Aneuploidy Screening Results*, 2015. New England Journal of Medicine, 372(17), 1639-1645

« primes » dans leur comparaison de différents tests disponibles. Certaines entreprises présentent en effet leurs documents informatifs sous un format de « tableau comparatif ».<sup>104</sup> Mais pour un médecin traitant, ou pour un système de santé qui gère un programme de dépistage au niveau populationnel, ces fonctionnalités secondaires représentent-elles des ajouts d'information désirables, voire justifiés ? Nous aborderons les enjeux éthiques et sociaux de ces fonctionnalités secondaires dans des sections respectives subséquentes. Notamment, il s'agit d'enjeux qui ne ressortait pas de l'offre de divers « dépistages traditionnels »<sup>105</sup> de la T21 car ils reflètent bien l'innovation sous-jacente au NIPS. Ces exemples démontrent d'une manière simple toute la complexité inhérente aux tests génétiques et comment, dans un contexte commercialisé, une prudence est de mise quant à leur utilisation.

#### 1.3.1.2.2. Les test NIPS « maison »

Le processus analytique de laboratoire du NIPS se prête bien à la création de versions « maison » de l'analyse. Actuellement, la plus grande part du marché du NIPS est occupée par les quelques entreprises pionnières de la technologie, qui ont développé puis validé leurs tests eux-mêmes avant de les commercialiser. À la tête de chacune des entreprises, un conseil scientifique affiche typiquement un expert de renom en matière de soins de périnatalité et de génétique. Plus récemment, de plus en plus de laboratoires proposent des NIPS « maison ».<sup>106</sup> Entre leurs produits, le prix et le temps requis pour l'analyse varient

<sup>104</sup> Un laboratoire québécois offre, sur son site web, un tel « tableau comparatif » des principaux tests sur le marché : voir l'Annexe H – Tableau comparatif des tests NIPS offert par une clinique privée du Québec.

<sup>105</sup> Dorénavant nous désignerons collectivement par le terme « dépistage traditionnel » les divers algorithmes de dépistage de la T21 qui n'utilisent *pas* l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel.

<sup>106</sup> Pour exemple, voir la discussion au sujet du test québécois « Nukleo », supra, note en bas de page 42. Dans sa thèse de doctorat, Anick Dubois décrit les écarts dans l'encadrement normatif des tests « maison » et des tests commerciaux utilisés à l'aide de l'exemple de la pharmacogénomique au Québec. Notamment, elle souligne que les tests commercialisés, puisqu'ils sont pour les instances gouvernementales des « instruments diagnostics *in vivo* » sont sujets à une réglementation fédérale; les tests « maison » sont considérés des tests de laboratoire, donc leur réglementation est de juridiction provinciale. La validité analytique des tests « maison » est étudiée, dans le cadre de mécanismes de contrôle de qualité de laboratoire, mais ce processus n'étudie pas nécessairement leur validité clinique. En contraste les tests commerciaux mis en marché au Canada doivent subir une évaluation des validités analytique et clinique. Voir : Anick DUBOIS, *Les enjeux de la translation des technologies : le cas des tests de pharmacogénétique au Québec*, thèse de doctorat, Montréal, Université de Montréal, 2009 (Section 1.4 : Les barrières de translation des tests de pharmacogénétique, pp.35-43). Cette chercheuse, dans son étude qui a consisté en des entrevues d'informateurs-clé, a identifié que ce manque d'évaluation externe des tests maisons par des autorités compétentes constituait un enjeu de sécurité de la population (voir tableau XX, page 134).

beaucoup (ex. une analyse effectuée localement sera vraisemblablement plus rapidement complétée). Le degré de validation scientifique *publiée et publiquement disponible*, varie également beaucoup. Quel impact cette variation aura-t-elle sur la patiente et le médecin du Québec?

### 1.3.2. Le NIPS : une étude de cas pour illustrer une réalité émergente

L'importance et la complexité de l'ÉTS en matière d'innovations en génétique ont déjà été analysées ailleurs.<sup>107</sup> Nous avons opté pour une étude de cas du NIPS afin d'offrir une analyse spécifique des enjeux de la période intérimaire d'une innovation génétique au Québec.

Premièrement, malgré que le dépistage prénatal de la T21 soit un programme de dépistage populationnel, il se concrétise dans le contact clinique entre une patiente et un médecin traitant,<sup>108</sup> et donc mène à un acte médical sujet aux règles de déontologie et d'éthique de la pratique médicale. Les enjeux de la disponibilité et de l'accès au dépistage prénatal de la T21 est à l'intersection de deux paradigmes: celle des programmes populationnels et celle de la pratique médicale. En sa capacité d'assureur-universel à payeur unique, le système public de santé du Québec influence plutôt l'accessibilité aux soins que leur disponibilité. Notre étude de cas illustre plusieurs impacts d'une couverture ou non-couverture par la RAMQ d'un test génétique innovant, allant de l'impact sur la relation

---

<sup>107</sup> Voir: Fiona Alice MILLER, Brenda WILSON, Jeremy GRIMSHAW *et al.* « *Le labyrinthe de la spirale : la recherche sur les politiques et les services de santé touchant à la génétique est-elle nécessaire?* » 2008, Healthcare Policy Vol 4 No 1, pp 30-37. Voir aussi : Timothy CAULFIELD, Michael M. BURGESS, Bryn WILLIAMS-JONES *et al.* *Providing Genetic Testing Through the Private Sector: A View From Canada* 2001, ISUMA: Canadian Journal of Policy Research 2(3): 72-81.

<sup>108</sup> Le terme médecin sera utilisé dorénavant dans ce texte pour désigner le professionnel de la santé qui assure le suivi médical d'une grossesse. Au Québec, ces soins sont dispensés par des obstétriciens-gynécologues ; des médecins omnipraticiens avec expertise en périnatalité, avec ou sans des infirmières praticiennes spécialisées en première ligne (conformément à M-9, r. 13 - Règlement sur les activités visées à l'article 31 de la Loi médicale qui peuvent être exercées par des classes de personnes autres que des médecins) ; ainsi que des sages-femmes (chapitre S-0.1 *Loi sur les sages-femmes* Article 6) . Les médecins généticiens (travaillant avec des conseillères en génétique) sont demandés en consultation spécialisée pour des patientes dont l'évaluation du risque de la trisomie 21 comporte des particularités, par exemple des antécédents personnels ou familiaux ; ou lorsqu'un résultat de dépistage démontre un risque élevé; ou pour tout autre motif d'ordre génétique en lien avec la grossesse. Sur le devoir d'obtenir un conseil d'un spécialiste, voir *Code de déontologie des médecins* art. 42, art. 46. Voir aussi Suzanne PHILIPS-NOOTENS, Pauline LESAGE-JARJOURA et Robert P. KOURI, *Éléments de responsabilité civile médicale : Le droit dans le quotidien de la médecine*, 3<sup>e</sup> édition, Éditions Yvon Blais, 2007, par. 322.

entre médecin et sa patiente (enjeux déontologiques et éthiques) jusqu'à des répercussions plus larges sur la relation entre la population et son système de santé (enjeux sociaux).

Deuxièmement, l'étude du cas du NIPS est pratique car il s'agit d'un « test génétique » dont l'interprétation et le cadre d'utilisation sont plutôt simples et limités ; malgré qu'il s'agisse d'une technologie de fine pointe, l'application du test en soi est relativement simple. Dans cette discipline en plein essor, les avancées technologiques permettent de plus en plus de « tests génétiques », qui sont de plus en plus complexes et sophistiqués. Si l'on ambitionnait de synthétiser pour fins d'une analyse comme celle-ci les enjeux éthiques, déontologiques et sociaux vis-à-vis les valeurs-ajoutées prétendues ou réelles d'autres innovations plus complexes, cette complexité troublerait notre objectif ultime, qui est de mettre en évidence des enjeux *généraux et généralisables* quant aux problématiques qui découlent de la disponibilité de ces tests exclusivement au privé durant une période intérimaire<sup>109</sup>. Or l'exemple du NIPS nous permet une analyse de certaines nuances, qui illustrent la complexité intrinsèque des tests génétiques et de leur application généralisée, sans pour autant en être encombré. Par ailleurs, l'exemple des « fonctionnalités secondaires » de la technologie sous-jacente au NIPS, soit celle de détecter des anomalies génétiques autres, génère des enjeux majeurs. Ceci est fort caractéristique des nouvelles technologies diagnostiques en génétique : l'interprétation de résultats peut s'avérer bien plus complexe que le développement de la technologie, sur laquelle se rajoute la complexité de leur application éthique et responsable à la pratique clinique.<sup>110</sup>

---

<sup>109</sup> Par exemple, des tests dits « génétiques » peuvent servir au dépistage ou au diagnostic, et peuvent rechercher de l'information « génétique » de diverses façons : au niveau des chromosomes (tests cytogénétiques), de gènes individuels ou du génome (tests de biologie moléculaire), de l'épigénétique (tests de méthylation, *et al.*), ou encore au niveau fonctionnel (tests enzymatiques, biochimiques, *et al.*) L'information génétique recherchée peut informer sur une prédisposition à une la maladie, la diagnostiquer ou encore informer sur ses caractéristiques, par exemple la probabilité qu'elle réponde à un traitement particulier (pharmacogénomique). Or, les tests génétiques s'appliquent à de très nombreuses facettes de la médecine moderne, et d'innombrables nuances seraient à faire dans l'objectif d'analyser tout ce que les progrès technologiques peuvent modifier : rapidité, rendement, fiabilité, utilité, etc.

<sup>110</sup> Un exemple est l'interprétation de la signification clinique des variants génétiques identifiés par le séquençage de gènes. Les technologies de séquençage ont énormément progressé dans les dernières années, notamment avec une automatisation de certains aspects techniques du processus. L'interprétation des variants, par contre, requiert une interprétation clinique, ce qui est un processus complexe et dynamique, en interaction avec la perspective clinique. Voir Sue RICHARDS, Nazneen AZIZ, Sherri BALE *et al.* *Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology*,

Finalement, les controverses entourant le NIPS concernent l'intégration d'une technologie novatrice à un paradigme de dépistage bien établi, le PQDPT21. La nouveauté technologique vient « recréer » l'iniquité dans l'accès au dépistage prénatal de la T21, une réalité qui datait de plus de 20 ans au Québec et qui avait été finalement adressée par la création du PQDPT21 en 2010-11. Nous avons résumé ci-haut l'histoire d'une réflexion médicale, politique et éthique qui a mis plus de dix ans pour l'instauration de ce Programme. Quoique le dépistage prénatal de la T21 au Québec ait déjà, dans cette courte histoire, traversé d'autres « périodes intérimaires » (par exemple celle de la clarté nucale qui perdure), la période intérimaire du NIPS bouleverse la situation d'une manière différente. Cette étude de cas aborde donc des enjeux nouveaux et propres aux périodes intérimaires du ressort de la génétique.

---

2015, *Genetics in Medicine* 17, 405–423 . La tâche de l'interprétation par les laboratoires de la signification clinique de leurs résultats représente des enjeux nouveaux au sein de la communauté de généticiens cliniques et de laboratoire: Voir [No authors listed] *Lawsuit raises questions about variant interpretation and communication: Ambiguity of lab and clinician roles could be at issue if case proceeds*, 2017 *Am J Med Genet A*. 173(4):838-839.

## 2. Partie II : Les enjeux de la disponibilité de tests génétiques au privé durant la « période intérimaire »

### Introduction : Les réactions possibles à l'innovation

Dès 1996, le juriste et éthicien George J. Annas a prévu le potentiel perturbateur des tests génétiques prénataux qui seraient effectués sur le sang maternel.<sup>111</sup> Il remarque : « prenatal diagnosis has always been driven by the available technology. »<sup>112</sup> Il dénombre trois options qui s'offriront à une société pour répondre à l'arrivée de ces tests sur le marché. La première option mise sur le maintien du modèle traditionnel médical, où l'accès à un test est réservé aux indications médicales, appuyées par les normes de la pratique (le « standard of care »). Il considère que cette approche est menacée par le fait que les médecins vont utiliser libéralement les tests disponibles, dans l'espoir d'éviter des poursuites. La deuxième option est l'adoption d'un modèle de marché qui est, selon lui, celui qui s'annonce dominant dans son pays (les États-Unis), où les tests prénataux ont pris une connotation « commerciale ». La troisième option est un modèle de régulation accrue pour encadrer l'utilisation (une proposition qu'il juge peu plausible aux États-Unis car elle s'avère politiquement peu compatible avec le contexte social et légal qui évite généralement ce qui touche, de proche ou de loin, à la question épineuse de l'avortement). Prescient, le professeur Annas a écrit, il y a vingt ans :

« When non-invasive prenatal genetic testing is available and reasonably priced, there will be tremendous pressure from many sources to use them. If these tests are to do more good than harm, their careful validation will be essential, coupled with education of both practicing physicians and patients concerning their use (13). At this critical juncture, the medical profession must take the lead in ensuring that the welfare of individual patients remains the central concern in the setting of medical practice standards (Annas page S11) »

Annas exprime un certain défaitisme quant à la capacité de la profession médicale de maintenir la préséance de l'indication médicale et de l'application du « standard of care »

---

<sup>111</sup> George J. ANNAS, Ethical aspects of non-invasive prenatal diagnosis; medial, market or regulatory model? 1996, Early Human Development 47 Suppl S5-S11.

<sup>112</sup> Id., page S5

face aux pressions exercées par les autres modèles, soit le modèle du marché et celui de la régulation accrue :

« The paradox is that the test really doesn't become standard until most doctors do it. Most doctors are doing it not because they believe it should be standard of care, but because they are afraid of getting sued. So it becomes a self-fulfilling prophecy. (...) »

So the real question is whether, when physicians make decisions for their own protection or their own financial benefit, physicians can persuasively argue that there really is such a thing as good or “standard” medical care, and there really is such a thing as good medical judgement. I'm not really very sanguine about this. I think if physicians haven't already lost the ability to set medical standards, physicians are very close to losing it. If this is right, we will soon have only two possible models left: the market model and government regulation. Since it is unlikely any country can afford the market with universal coverage, more government regulation (under global budgets) seems inevitable. (...)” (Annas page S10).

Quoique nous soyons en désaccord avec sa mise en question de « bons standard de pratique », nous ne pouvons que constater que les divers modèles alors anticipés par Annas sont d'actualité en 2017. Les pressions qu'exerce le privé, assorties à la crainte des conséquences légales de déroger aux devoirs déontologiques de la bonne pratique (devoirs qu'évoque cette notion du « standard of care ») ont mené à une offre du NIPS chez nos voisins américains qui soit basée sur un *choix*, libre et éclairé, de la patiente. Qu'en est-il au Québec ? Sommes-nous influencés par le contexte étasunien d'où émanent plusieurs des tests NIPS? Nous allons d'abord illustrer que le contexte américain a des normes de pratique médicale différentes des nôtres en matière de dépistage de la T21, et que cette réalité américaine a des répercussions sur la situation au Québec. Chez nous, l'interrelation entre le modèle médical, le modèle du marché et le modèle de régulation par le système public s'avère bien plus complexe.



## 2.1. Les enjeux déontologiques

### Introduction aux enjeux déontologiques

Le *Code de déontologie des médecins*<sup>113</sup> détaille les nombreuses obligations professionnelles des médecins. Le NIPS disponible uniquement au privé au Québec touche à au moins trois devoirs déontologiques propres aux médecins. Nous traiterons des devoirs du médecin d'exercer sa profession selon les normes médicales les plus élevées et du devoir de renseigner sa patiente afin d'obtenir son consentement éclairé. De plus, il sera question du devoir d'indépendance et de désintéressement du médecin.

#### 2.1.1 Le devoir du médecin d'exercer sa profession selon les normes médicales les plus élevées

L'article 6 du *Code de déontologie* précise que « le médecin doit exercer sa profession selon des principes scientifiques »<sup>114</sup>. À cette fin, une tenue à jour des connaissances et compétences est attendue de tout médecin, avec un certain égard à son statut de généraliste ou spécialiste.<sup>115</sup>

Les directives cliniques des sociétés savantes sont des références utiles pour les médecins soucieux de pratiquer selon les normes actuelles. Quoiqu'une directive clinique ne crée pas une obligation absolue pour le médecin, ni ne substitue son jugement clinique, elle est un outil qui permet de valider que sa pratique reflète les connaissances actuelles, surtout en cas de nouveauté ou de controverse. En effet, s'il veut offrir des soins consciencieux et attentifs<sup>116</sup> le médecin non-spécialiste consultera des sources d'autorité sur un sujet innovateur ou controversé. En effet, les directives cliniques sont souvent rédigées dans un contexte de nouveauté, de conduites divergentes, ou à la demande de la communauté de

<sup>113</sup> *Code de déontologie des médecins*, RLRQ c M-9, r 17

<sup>114</sup> *Code de déontologie des médecins*, art. 6

<sup>115</sup> Suzanne PHILIPS-NOOTENS, Pauline LESAGE-JARJOURA et Robert P. KOURI, préc. Note 108, par. 301. Voir : *Dubois c. Gaul*, [1989] R.J.Q. 1260 (C.S.).

<sup>116</sup> Id., par. 299

pratique non-spécialiste.<sup>117</sup> Elles peuvent guider le médecin dans les choix complexes.<sup>118</sup> Il existe des écarts importants entre la vision médicale et la vision juridique d'une directive clinique, ainsi que de la portée qu'elle peut avoir dans chacune de ces deux sphères d'application.<sup>119</sup> Pour notre discussion, il suffit de proposer que l'existence de directives cliniques au sujet d'une innovation technologique suggère que cette innovation se rapproche des soins courants et n'est plus marginale ou « expérimentale ».

Pour le médecin du Québec qui veut apprendre quand et comment prescrire le NIPS, les directives cliniques s'avèrent utiles mais il consultera également les publications scientifiques récentes. Rappelons que le NIPS est un mode de dépistage de la T21 mais que des dépistages traditionnels existent déjà (soit le PQDPT21 ou d'autres) au public et au privé. Quand donc offrir le NIPS pour exercer sa profession selon les normes médicales les plus élevées? Doit-on l'offrir *en surplus*, ou *au lieu* des options de dépistage existantes? Qui définit la norme la plus élevée à suivre? Avant de répondre à cette question, nous prenons un bref détour pour mettre en relief le langage utilisé dans les directives cliniques américaines et canadiennes au sujet du NIPS. En effet, la présence du NIPS au Québec est très influencée par le contexte américain.

#### 2.1.1.1. Les pratiques actuelles : le Québec dans l'Amérique du Nord

##### 2.1.1.1.1. L'autonomie et le pouvoir d'achat

Avant le PQDPT21, le dépistage et le diagnostic prénatal (ex. amniocentèse) étaient tous deux disponibles au privé. Au public, l'amniocentèse était offerte aux grossesses à risque élevé (GRE). Encore aujourd'hui, certaines cliniques du réseau privé au Québec offrent l'option d'une amniocentèse aux grossesses à risque faible (GRF). Citons en exemple le

---

<sup>117</sup> George WEISZ, *The emergence of clinical practice guidelines*, (2007) Milbank Quarterly Vol 85 Issue 4, pages 691-727

<sup>118</sup> Philipps-Nootens, Lesage-Jarjoura et Kouri résument qu'en cas de controverse scientifique, ce qui importera pour déterminer de l'adéquation d'une conduite sera « pour autant qu'elles soient admises par une partie au moins de la communauté médicale », Suzanne PHILIPS-NOOTENS, Pauline LESAGE-JARJOURA et Robert P. KOURI, préc. 108, par. 304

<sup>119</sup> Anne-Marie LABERGE, *Clinical Practice Guidelines and Their Influence on the Use of The Genetic Test for Factor V Leiden in Practice and on the Definition of the Standard of Care*, thèse de doctorat, Washington, University of Washington, 2008.

site internet d'une clinique privée offrant le dépistage et le diagnostic au Québec à ses clientes :

« À qui s'adresse l'amniocentèse?

- À toute femme enceinte qui aura 40 ans ou plus à la date prévue de l'accouchement (2)
- À toute femme dont les résultats du test de dépistage Combitest<sup>MD</sup> indiquent un risque élevé (tests sanguins et/ou échographie fœtale).
- À toute femme dont les résultats échographiques indiquent la possibilité d'une anomalie chromosomique fœtale.
- À toute femme dont les antécédents familiaux, ou ceux de son conjoint, présentent un ou plusieurs cas d'anomalies chromosomiques ou de maladies génétiques à haut risque de récurrence.
- Les femmes de moins de 40 ans, sans antécédents de troubles génétiques, peuvent aussi passer une amniocentèse; c'est un choix personnel.

À noter qu'une recommandation médicale est toujours requise. Consultez votre médecin pour savoir si une amniocentèse vous convient et si elle est disponible à votre clinique Procrea Fertilité.

(1) *Directives cliniques de la SOGC, 2015*

(2) *Directives cliniques de la SOGC, 2007* » (nous soulignons)<sup>120</sup>

Dans le réseau public actuellement, cette dernière option d'une amniocentèse « par choix personnel » n'est pas offerte aux GRF. Nous proposons que la possibilité « d'acheter » un diagnostic effractif diffère que celui de choisir un dépistage au privé plutôt que de participer au PQDPT21, pour plusieurs motifs. Dans le cas du dépistage, il s'agit de choisir parmi différents dépistages qui sont relativement interchangeables (tous ceux sur le marché atteignent tous les normes minimales suggérées par la SOGC); aucun ne pose un risque imminent à la santé maternelle et fœtale. Dans le cas du diagnostic prénatal, par

<sup>120</sup> En ligne, Cliniques Procréa: <https://procrea.ca/fr/services-supplementaires/services-de-depistage-prenatal/lamniocentese/> Consulté 2017/04/24. Dans une version antérieure de la même page web le dernier point se lisait: « Il est également possible de faire une amniocentèse pour les femmes âgées de moins de 40 ans et sans histoire familiale génétique à risque ; il s'agit alors d'une décision par convenance personnelle. Une recommandation médicale est malgré tout requise dans ce cas. » <http://www.procreacliniques.com/fr/prenatal/amniocentese/> date de consultation inconnue. Version cache retrouvée : <http://ca.toplocalplaces.com/canada/mont-royal/health-medical-pharmaceuticals/procrea-cliniques/481003631917744>

contre, il s'agit d'un geste effractif. Il comporte un risque iatrogénique et des directives cliniques spécifiques balisent sa réalisation. La patiente qui ne remplit pas les critères d'éligibilité ne se verra pas offrir une amniocentèse au sein du réseau public. *Est-ce que la capacité de payer pour ce test effractif au sein du réseau privé confère à la patiente qui est prête à en assumer les frais le droit de l'obtenir, en outrepassant la recommandation médicale d'un dépistage préalable ?*

A priori, la doctrine du consentement éclairé et la notion bioéthique de l'autonomie du patient argumentent en faveur d'un tel droit de la patiente.<sup>121</sup> Que de refuser à une patiente bien informée des risques un soin non-requis par son état de santé<sup>122</sup> mais qu'elle désire obtenir, à ses frais et à ses risques pourrait être vu comme paternaliste. Les défenseurs de cette position pourraient en fait évoquer que le désir d'avoir la *certitude* que le fœtus n'est pas atteint de trisomie 21 a une valeur supérieure à celle que peut offrir un *dépistage* à faible risque qui a une possibilité de faux négatif. Dans tel argumentaire, l'autonomie de la patiente est primordiale. Est-ce qu'une telle volonté de certitude diagnostique peut être une indication médicale pour une amniocentèse? Pour certains médecins et certaines patientes, la réponse sera oui. Le droit de la patiente « de savoir » et son « droit de ne pas savoir » un renseignement au sujet de son fœtus relève d'une toute autre analyse.<sup>123</sup> Mais

---

<sup>121</sup> La doctrine du consentement éclairé est née de l'inviolabilité de la personne, un droit fondamental protégé par la *Charte des droits et libertés de la personne* (L.R.Q., c.c-12, art.1). Philipps-Nootens, Lesage-Jarjoura et Kouri résument: « Le législateur ne laisse donc aucun doute quant à l'affirmation du droit à l'autodétermination du patient et à son corollaire, le droit de refus. La doctrine<sup>163</sup> et la jurisprudence<sup>164</sup> lui ont accordé une reconnaissance sans équivoque (...) »; Suzanne PHILIPS-NOOTENS, Pauline LESAGE-JARJOURA et Robert P. KOURI, préc., note 108, paragraphe 202.

Selon Patricia Peppin, le consentement éclairé au cœur du droit de la santé car elle protège les choix des patients vis-à-vis leur propre personne : Voir Patricia PEPPIN, « Chapter 4, Informed Consent » dans *Canadian Health Law and Policy*, Fourth edition. DOWNIE J, CAULFIELD T AND FLOOD CM, Eds. 2011, pages 153-194. Dans sa discussion sur l'autonomie, professeure Peppin cite un choix de refus de soin, dans la décision *Malette v. Shulman*, pour illustrer l'importance de l'autonomie . Dans cette décision, le respect du droit d'un Témoin de Jehovah de refuser une transfusion sanguine salvatrice souligne que le respect de l'autonomie nécessite parfois d'aller jusqu'au respect d'une décision qui pourrait paraître imprudente pour un autre individu. Le jugement *Malette v. Shulman* affirme « For this freedom to be meaningful, people must have the right to make choices that accord with their own values, regardless of how unwise or foolish those choices may appear to others . » *Malette v. Shulman* (1990), Ontario court of Appeal, 72 O.R. (2d) 417 (1990) O.J. No. 450 Action No 29/88.

<sup>122</sup> On peut parler ici d'un soin non-requis par l'état de santé et susceptible de porter atteinte à l'intégrité de la personne, au sens de l'article 24 du *Code civil du Québec*; le consentement à un tel soin requiert un consentement écrit par une personne apte à y consentir (CCQ, art. 11).

<sup>123</sup> L'auteur britannique Robert Brownsword offre une analyse approfondie des concepts du « droit de savoir » et du « droit de ne pas savoir » par deux exemples dont l'intégration du NIPT dans l'algorithme de dépistage de T21 de ce pays. Voir Robert BROWNSWORD *New genetic tests, new research findings: do*

pour la nôtre, nous prenons l'angle de la patiente qui exerce son droit de consentir à des soins en pleine connaissance des risques associés. L'exemple illustre qu'en pratique, les directives cliniques des sociétés savantes demeurent des guides et des recommandations ; elles ne peuvent dicter la conduite médicale de manière absolue et universelle. La conduite médicale appropriée pour chaque patiente individuelle est régie par le *Code civil du Québec*, le *Code de déontologie* du médecin et les principes d'éthique. Nous proposons que devant une demande de la patiente qui n'est pas mathématiquement justifié par un risque élevé mais qui est émotivement justifié par un besoin de certitude, le médecin pourra exercer son jugement et offrir une amniocentèse. La pratique d'une amniocentèse chez une patiente à risque faible de trisomie relèvera donc ultimement du jugement clinique du médecin et repose sur le lien entre lui et la patiente qui demande à exercer son autonomie d'une manière libre et éclairée.<sup>124</sup> Nootens *et al.* écrivent :

« Jusqu'à quel point le médecin devra-t-il respecter un choix irrationnel? Il devra s'en remettre à son jugement médical et aux standards de pratique reconnus. Si le patient est apte à prendre une décision et que le médecin ne peut adhérer à celle-ci, il n'a d'autre choix que de rediriger le patient »<sup>125</sup>

Toutefois, force est de constater que la non-couverture par le régime public joue un rôle important dans ce genre de situation. La disponibilité d'un soin uniquement au privé influence certainement le degré de demande que manifesterà la population pour un tel soin.

C'est ici que nous devons souligner une divergence importante entre les directives cliniques du Canada et des États-Unis par rapport au diagnostic effractif. Elle est centrale aux enjeux déontologiques de l'introduction du NIPS offert via le privé au Québec : elle

---

*patients and participants have a right to know and do they have a right not to know?* (2016) Law, Innovation and Technology. Vol 8, No 2 247-267.

<sup>124</sup> Le Professeur Dickens propose une nuance intéressante entre le consentement éclairé et l'autonomie des patients. Il écrit: « Patients's informed consent to options serves patients' autonomy but differs from their autonomy in that consent refers to patients' rights to accept or reject offered or recommended treatment, whereas autonomy refers to patients' right to demand treatment that is not offered. » Bernard M. DICKENS. *Ethical and legal aspects of noninvasive prenatal genetic diagnosis*, 2014, International Journal of Gynecology and Obstetrics, 124 pages 181-184.

<sup>125</sup> Suzanne PHILIPS-NOOTENS, Pauline LESAGE-JARJOURA et Robert P. KOURI, préc., note 108, par. 208.

donne le ton à *ce qui constitue une option à offrir* à la femme enceinte. Même si nous reconnaissons, au Québec, le plein droit de la patiente d'exercer son autonomie, l'environnement de pratique dans laquelle elle obtient ses soins exercera une influence sur les options qui lui seront offertes ou qu'elle demandera à avoir.

Dans « Lignes directrices canadiennes sur le diagnostic prénatal » dès 2001, la SOGC affirmait : « 4. Il est recommandé d'offrir une amniocentèse aux femmes ayant un risque élevé d'avoir un enfant atteint d'une anomalie chromosomique. (I A) » (nous soulignons)<sup>126</sup> Le but est un dépistage optimal qui minimise le nombre de femmes enceintes qui ont recours au diagnostic prénatal et par conséquent qui risquent des pertes fœtales iatrogéniques. La SOGC affirmait dès 2007 :

« Le dépistage en fonction de l'âge maternel constitue une norme minimale de faible qualité en matière de dépistage prénatal des aneuploïdies et devrait être abandonné à titre d'indication pour la mise en œuvre d'un dépistage effractif. L'amniocentèse / le prélèvement des villosités choriales (PVC) ne devrait pas être offert en l'absence de résultats issus d'un dépistage en fonction de marqueurs multiples, sauf en ce qui concerne les femmes de plus de 40 ans. Les patientes devraient faire l'objet de services de counseling en conséquence. (I-A) » (nous soulignons)<sup>127</sup>

Cette recommandation SOGC est classifiée de type (I-A), c'est-à-dire que la qualité des données probantes est élevée (niveau I<sup>128</sup>), et la classification de la recommandation est également forte (niveau A<sup>129</sup>). En contraste, soulignons que l'American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) a réaffirmé en 2016 sa recommandation de longue date d'offrir le diagnostic prénatal à toute femme enceinte qui le désire. L'ACOG maintient cette recommandation dans deux documents complémentaires récents, donc qui

---

<sup>126</sup> SOGC *Lignes directrices canadiennes sur le diagnostic prénatal*, 2001. J Obstet Gynaecol Can;23(7):625-34. En 2015, la SOGC réitère, dans *Interventions et techniques de diagnostic prénatal visant l'obtention d'un prélèvement foetal à des fins diagnostiques : Risques et avantages pour la mère et le fœtus*, qu'une technique de diagnostic prénatal nécessite l'une parmi les nombreuses indications médicales énumérées.

<sup>127</sup> SOGC *Dépistage prénatal de l'aneuploïdie fœtale en ce qui concerne les grossesses monofœtales (Remplace #187 (fév. 2007))*, 2011. A noter, l'exception offerte aux femmes de 40 ans et plus, dont le risque de T21, T18 ou T13 est à priori très élevé

<sup>128</sup> Id., Selon le même document, ce niveau correspond à « *Evidence obtained from at least one properly randomized controlled trial* »

<sup>129</sup> Id., Selon le même document, ce niveau correspond à « *There is good evidence to recommend the clinical preventive action* »

intègrent de récente disponibilité du NIPS, qu'elle a émises conjointement avec la *Society for Maternal Fetal Medicine* :

« All pregnant women should be offered prenatal assessment for aneuploidy by screening or diagnostic testing regardless of maternal age or other risk factors. »<sup>130</sup>

et

« Screening for aneuploidy should be an informed patient choice, with an underlying foundation of shared decision making that fits the patient's clinical circumstances, values, interests and goals.

Aneuploidy screening or diagnostic testing should be discussed and offered to all women early in pregnancy, ideally at the first prenatal visit.

All women should be offered the option of aneuploidy screening or diagnostic testing for fetal genetic disorders, regardless of maternal age. »<sup>131</sup>

Ces recommandations sont désignées « de niveau C », c'est-à-dire fondées principalement sur consensus et opinion d'experts.<sup>132</sup>

Ces écarts dans l'accès au diagnostic effractif, et la teneur de leur justification (I-A au Canada versus C aux États-Unis) constituent une différence cruciale dans le paysage des soins prénataux dans ces deux pays. Téléologiquement, tout dilemme sur le processus et les méthodes de dépistage des anomalies chromosomiques à offrir en suivi de grossesse (le standard le plus élevé) sera influencé par cette différence.

Actuellement les données scientifiques prépondérantes dans les publications scientifiques sur le NIPS émanent d'études et d'entreprises américaines (et une entreprise chinoise). Dans ce milieu, la femme enceinte aura le choix de se prévaloir autant d'un dépistage que d'un diagnostic effractif. Dans ce contexte, même si le diagnostic effractif (avec ses risques iatrogéniques) est idéalement réservé aux cas de risque élevé, la stratification du risque faible versus risque élevé par un dépistage traditionnel n'a pas le même impact qu'il

---

<sup>130</sup> AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS AND SOCIETY FOR MATERNAL MEDICINE, *Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders, Clinical practice Guidelines for Obstetrician-gynecologists, Bulletin* 162, 2016.

<sup>131</sup> Id.

<sup>132</sup> Id., Selon le même document, ce niveau correspond à « *Recommendations and conclusions are based primarily on consensus and expert opinion (Level C)* »

aura au Québec. La visée de la mise en marché du NIPS aux États-Unis est de rendre toutes les options disponibles à toutes les patientes. Ce contexte n'en est pas un de système de santé à assureur universel unique ni de programme de dépistage populationnel. Le dépistage et le diagnostic prénatal américains demeurent uniquement dans le cadre de la relation médecin-patiente. L'exercice du choix dans leur contexte s'étend jusqu'au choix de subir un test diagnostic effractif avec risque de perte fœtale iatrogénique pour une GRF. Ainsi, le dépistage par NIPS n'est qu'une option parmi toutes les options de dépistage ou de diagnostic (les options offertes à la femme enceinte américaine sont synthétisées sur un algorithme récapitulatif, reproduit en annexe<sup>133</sup>).

La situation diffère au Québec. Selon les recommandations de la SOGC et la pratique actuelle dans notre réseau public, les femmes ont un choix de dépistage (illustrée par nos modifications à l'algorithme, également en annexe) au public ou au privé.<sup>134</sup> Ce choix aussi s'effectue dans le cadre de la relation médecin-patiente. Les ressources impliquées dans le processus de diagnostic prénatal effractif relèvent principalement du réseau public donc l'éligibilité est restreinte. Au public, l'amniocentèse n'est couverte que pour les GRE, elle est donc réservée à ces femmes.<sup>135</sup> Même si elle est théoriquement offerte aux GRF au privé, dans notre expérience l'option d'une amniocentèse sans dépistage demeure marginale. Vu autrement, pour une patiente américaine le risque élevé au dépistage n'a qu'un rôle *indicatif* face au diagnostic effractif tandis que pour la patiente québécoise le risque élevé au dépistage a un rôle *limitatif*.<sup>136</sup> Les directives cliniques de la SOGC sont donc entérinées et, en quelque sorte, « sanctionnées » par la non-gratuité du soin en cas de GRF.

---

<sup>133</sup> Voir l'Annexe F- Options de dépistage et dépistage et diagnostic prénatal de la T21: comparaison des options aux États-Unis et au Québec

<sup>134</sup> Id.

<sup>135</sup> Ou si une autre indication médicale existe (exemple, malformations fœtales, antécédents familiaux. Pour plus de détails, voir SOGC, *Interventions et techniques de diagnostic prénatal visant l'obtention d'un prélèvement fœtal à des fins diagnostiques : Risques et avantages pour la mère et le fœtus Directive Clinique No 326*, 2015

<sup>136</sup> Ici le terme « rôle limitatif » se veut la traduction du terme « gatekeeper », notion fréquente dans le contexte des soins de santé dans un système de santé universel. Dans leur discussion des tests génétiques via le secteur privé, Caulfield *et al* suggéraient que les directives cliniques puissent en effet aider l'application de rôles limitatifs : « Thoughtful guidelines, consensus statements and professional standards of practice, developed independently from commercial test providers, should help guide gatekeepers to recognize and avoid undue influence in the profit-oriented context » Voir : Timothy CAULFIELD, Michael M. BURGESS, Bryn WILLIAMS-JONES *et al.*, préc., note 107, page 78.



La couverture ou la non-couverture ont des effets sociaux et éthiques importants. Sur ce sujet, Ravitsky et Dupras-Leduc écrivent : « (...) the social and ethical implications of public funding may be more far-reaching than simply allowing individuals to purchase the test, because public funding sends a stronger message of endorsement for the technology.»<sup>137</sup> L'article de ces auteurs porte sur l'impact de la *couverture* éventuelle du NIPS par le système public, qui pourrait inciter à sa plus grande utilisation. En revanche, nous proposons que la *couverture limitée* d'un soin pourrait potentiellement endosser son utilisation appropriée, plutôt qu'au gré des moyens financiers de la patiente qui en fait la demande.

Nous espérons avoir illustré par cet exemple le modèle de « type consommateur » que décrivait le professeur Annas et comment il entre en conflit avec le modèle de réglementation qui prédomine au Québec. Notre interprétation est qu'une période intérimaire permet au modèle de marché d'empiéter sur modèle de réglementation et créer un engouement pour le nouveau « produit »; par conséquent, il devient plus difficile pour le médecin de déterminer quelle est la norme médicale la plus élevée. La disponibilité généralisée d'une nouvelle option fait en sorte que l'on demande aux médecins de mettre en opposition l'autonomie de la patiente (tous les choix) et la pratique selon les directives cliniques (certains choix).

Compte-tenu de ces enjeux, quand et à quelle patiente le médecin du Québec devrait-il proposer un NIPS ? À toutes les femmes enceintes, en première intention ou en deuxième intention, ou uniquement à celles ayant eu un dépistage traditionnel à risque élevé?

#### 2.1.1.1.2. L'utilisation du NIPS

Depuis la commercialisation du NIPS en 2012, certaines études visant à démontrer son utilité comme option de dépistage universel en première ligne ont été publiées. Leur interprétation fait encore l'objet de beaucoup de discussion dans le milieu.<sup>138</sup> Il n'y a pas

---

<sup>137</sup> Vardit RAVITSKY ET Raphaëlle DUPRAS-LEDUC, « Chapter 13 Emerging legal and ethical issues in reproductive technologies », dans *Routledge Handbook of Medical Law and Ethics*, Yann JOLY et Bartha KNOPPERS eds, 2015 (page 236)

<sup>138</sup> Le choix de groupe de comparaison et le choix de critères d'exclusion de certaines patientes sont notamment les critiques importantes de telles études. Pour la discussion, se référer aux études précitées, à titre d'exemple, à la note 74

de consensus universel.<sup>139</sup> Divers motifs sont évoqués pour appuyer ou remettre en question l'utilisation universelle. Nous n'en référons pas l'analyse ici; il en sera question plus loin lors d'une analyse des enjeux éthiques des études scientifiques initiées par les intérêts privés. Néanmoins, ces publications ont un mérite scientifique important, et sont généralement publicisées, notamment par des communiqués de presse repris dans les médias traditionnels : ces données arrivent donc rapidement au Québec, tant à l'attention des médecins que des patientes.

La directive clinique actuelle au Canada<sup>140</sup> recommande qu'un dépistage par NIPS soit offert en dépistage de deuxième intention aux femmes ayant une GRE selon un dépistage traditionnel. Ces femmes ont par contre aussi l'option d'un diagnostic effractif. Un NIPS en deuxième intention peut limiter cette offre du test diagnostic effractif aux GRE « doublement dépistées » et à celles le préféreront au NIPS. Tels dépistages à deux paliers donnent la plus grande probabilité d'un réel diagnostic de T21, avec une expectative de diminution du nombre de techniques invasives et conséquemment aussi du risque de pertes fœtales iatrogéniques.<sup>141</sup>

#### 2.1.1.1.3. Le NIPS au Canada et au Québec

En Ontario et en Colombie-Britannique, le NIPS a été intégré en deuxième intention aux programmes de dépistage publics de T21. En Colombie-Britannique, le NIPS est couvert

<sup>139</sup> Philipps-Nootens, Lesage-Jarjoura et Kouri reconnaissent que la controverse scientifique compliquent la question du suivi des norms médicales scientifiquement reconnues; ils résument que les tribunaux font généralement prevue de prudence et peuvent reconnaître que plus d'une conduite soit adequate; voir, Suzanne PHILIPS-NOOTENS, Pauline LESAGE-JARJOURA et Robert P. KOURI, préc., note 108, par. 304.

<sup>140</sup> SOGC *Current Status in Non-Invasive Prenatal Detection of Down Syndrome, Trisomy 18, and Trisomy 13 Using Cell-Free DNA in Maternal Plasma*, Committee Opinion No. 287, 2013

Pour illustrer à nouveau la différence entre l'impact que les données probantes auront sur les directives cliniques étasuniennes et canadiennes, nous voyons la *primauté* accordée au choix de la patiente dans la directive clinique américaine ACOG#640 de 2016:

« Given the performance of conventional screening methods, the limitations of cell-free DNA screening performance, and the limited data on cost-effectiveness in the low-risk obstetric population, conventional screening methods remain the most appropriate choice for first-line screening for most women in the general obstetric population.

Although any patient may choose cell-free DNA analysis as a screening strategy for common aneuploidies regardless of her risk status, the patient choosing this testing should understand the limitations and benefits of this screening paradigm in the context of alternative screening and diagnostic options » (nous soulignons)

<sup>141</sup> Tels sont les effets attendus au Québec par extrapolation; la réelle démonstration du diminution des tests effractifs et des pertes fœtales dépendra de facteurs autres que ceux que nous pouvons extrapoler par exemple, le degré d'acceptabilité du test par la population québécoise du NIPS. La démonstration *in vivo* dans le système de santé québécois aux côtés du PQDPT21 demeure donc à être faite.

pour les femmes ayant un risque élevé de T21 selon des critères généralement reconnus.<sup>142</sup> La patiente qui est indécise face au choix du NIPS ou de l'amniocentèse se voit offrir une consultation spécialisée pour un conseil génétique, puisqu'un NIPS qui renverserait le risque élevé du dépistage traditionnel la rendrait ensuite inéligible à l'amniocentèse couverte: « Women with a positive (...) screen result who then go on to have a negative NIPT result would no longer qualify for amniocentesis. The woman should be reassured, as the negative predictive value of NIPT is very high. »<sup>143</sup> Les indications sont similaires en Ontario depuis août 2016.<sup>144</sup> Dans ces deux provinces, la patiente qui ne remplit pas les critères d'éligibilité a toujours l'option de se prévaloir du NIPS à ses frais.<sup>145</sup> Nous voyons à nouveau le modèle de réglementation à l'œuvre dans sa capacité de restreindre les options selon des indications médicales.

Au Québec, le NIPS est actuellement disponible au privé soit en dépistage de première ligne ou en dépistage de deuxième ligne. En exemple, citons le site web informationnel créé par un Groupe de médecine familiale spécialisé en périnatalité qui décrit *toutes* les options de dépistage de la T21 à ses patientes, au public et au privé, en incluant l'option du NIPS en première ou en deuxième ligne, mais bien sûr en invitant à une discussion avec le médecin des avantages et inconvénients au cas par cas :

« Nous vous invitons à lire attentivement les informations dans le site du gouvernement suivant afin de bien comprendre le test et ses implications. Suite à votre lecture, les options suivantes s'offrent à vous:

(...)

<sup>142</sup> Il s'agit de : risque élevé au dépistage traditionnel avec ou sans l'intégration des marqueurs échographiques du deuxième trimestre ; ou antécédent personnel d'une grossesse atteinte de T21.

<sup>143</sup> PERINATAL SERVICES BC / BC PRENATAL GENETIC SCREENING PROGRAM. *Obstetric Guideline: Prenatal Screening for Down Syndrome, Trisomy 18 and Open Neural Tube Defects*. June 2016. En ligne: <http://www.perinatalservicesbc.ca/Documents/Guidelines-Standards/Maternal/PrenatalScreeningGuideline.pdf>

<sup>144</sup> Le site internet officiel du Dépistage Prénatal de l'Ontario n'a pas encore été mis à jour pour refléter l'inclusion du NIPS dans le protocole public de dépistage, mais les critères d'éligibilité et la marche à suivre pour se prévaloir du test couvert par le MOHLTC sont publiquement diffusés. Voir: <http://prenatalscreeningontario.ca/whats-new/non-invasive-prenatal-testing-nipt/> et le site internet GENETICS EDUCATION CANADA – KNOWLEDGE ORGANIZATION <http://geneticseducation.ca/educational-resources/gec-ko-on-the-run/non-invasive-prenatal-testing/>

<sup>145</sup> L'option de payer le frais « supplémentaire » pour le rajout du dépistage des microdélétions, en Ontario, et du sexe fœtal, en Colombie-Britannique, existe. Une discussion des enjeux éthiques reliés à ces options suivra dans la section suivante.

Pour les personnes à très haut risque ou celles qui le désire (sic), il existe une technologie plus avancée appelée « analyse de l'ADN fœtal dans le sang maternel ». Ceci est aussi un test non-invasif qui possède un taux de détection supérieur aux autres tests précédemment discutés mais qui est plus cher. Exemples: Harmony, d'Ariosa Diagnostics et NuKleo, d'OVO.

Votre médecin pourra répondre à vos questions et vous aidera à vous orienter dans votre choix. » (nous soulignons)<sup>146</sup>

Donc, ce groupe de médecins a opté de ne restreindre l'option d'un NIPS aux GRE uniquement. Nous y voyons qu'ils interprètent leur devoir d'agir selon les normes les plus élevées en faveur d'une offre plus large que restrictive et qui respecte l'autonomie des patientes. Pourrait-il être question d'éviter les risques d'une poursuite, comme le suggérerait le professeur Annas survivant aux États-Unis? Nootens *et al.* reconnaissent que ce facteur peut être parmi les motivations d'un médecin :

« (...) La pratique médicale demeure un art, et il n'est pas toujours facile de savoir ce que doit ou ne doit pas être fait. Des craintes de toutes natures, qu'elles soient justifiées ou non, peuvent conduire le médecin à demander des examens ou des investigations inappropriés. Il ne s'agit pas toujours d'une bonne pratique médicale, particulièrement si cela reflète une (sic) manque évident de connaissances ou encore un désir (un peu naïf, sans doute) de se mettre à l'abri de poursuites judiciaires. En aucun cas, le médecin ne doit négliger les risques, peut-être inutiles, qu'il s'apprête à faire subir au patient. (...) »<sup>147</sup>

En 2014, Toews et Caulfield, dans leur analyse des enjeux légaux de responsabilité médicale pouvant être nés de l'arrivée du NIPS sur le marché, constataient cette nuance entre l'offre universelle et l'offre ciblée qui devra refléter le « standard of care ». Ils écrivent :

« As a screening tool, NIPT could be used as a second-tier screen for women at high risk (or eventually as the primary test for the general population), (...) Depending on how NIPT is integrated into the current prenatal screening an diagnostic framework, and whether it does in fact become the standard of care, different legal issues could arise. Specifically,

<sup>146</sup> GMF LA CIGOGNE, en ligne : <http://www.gmflacigogne.com/fr/suivi-de-grossesse/le-depistage-prenatal>

<sup>147</sup> Suzanne PHILIPS-NOOTENS, Pauline LESAGE-JARJOURA et Robert P. KOURI, préc., note 108, par. 314

physician liability issues may emerge if physicians fail to inform their patients of the availability of NIPT or fail to disclose its current limitations. »

Dans leur analyse subséquente, Toews et Caulfield abordent deux scénarios de faute déontologique envisageables, quoiqu'eux ne les considèrent plausibles que lorsque le NIPS sera devenu le « standard of care ». Il s'agit (1) de la perte fœtale iatrogénique qui aurait possiblement pu être évitée si un NIPS eut été offert, et (2) de la naissance d'un enfant atteint de T21 qui n'a pas été dépisté par le dépistage traditionnel. Or, les auteurs repoussent à l'avenir ces possibilités car elles nécessitent deux conditions préalables. Ils anticipent :

« (...) if NIPT eventually becomes the primary screening tool for genetic disorders and is available to the general population regardless of risk, the failure to offer it to patients would most likely amount to negligence if a child is then born with a detectable disorder. (...) » (nous soulignons)

Les auteurs anticipent qu'un manquement déontologique serait survenu si ces deux conditions étaient remplies : « if NIPT eventually becomes the primary screening tool for genetic disorders and is available to the general population regardless of risk ».

Nous argumentons que ces deux conditions peuvent devenir inter-reliées. Actuellement, le NIPS n'est pas recommandé par les sociétés savantes comme dépistage de première ligne. Mais la deuxième condition de ces auteurs est remplie: même si elle n'est pas accessible à la population générale, elle leur est disponible via le privé, et ce, sans que leur niveau de risque ne soit un élément limitatif car le privé le rend accessible à tous. Est-ce l'universalité de l'accès ou l'universalité de la disponibilité du NIPS qui définira le standard of care? Voici l'enjeu au cœur de la disponibilité de tests génétiques au privé. Mènera-t-elle éventuellement à une *sur*-utilisation, tel qu'anticipait Annas, en raison de la crainte de poursuites ou simplement par un engagement des médecins envers le respect de l'autonomie de leurs patientes? L'introduction d'une innovation via privé diffère du processus traditionnel par lequel une innovation devenait « standard of care ».

Voilà le cœur de l'enjeu déontologique d'une période intérimaire prolongée : les pratiques courantes sont influencées par les pressions du contexte dans lequel elles sont forgées. La

disponibilité au privé exerce une forte pression vers un standard de pratique qui adopte plus largement l'innovation, appuyée par la doctrine du consentement éclairé et par la notion bioéthique de l'autonomie du patient. Ceci est en train d'arriver : en Janvier 2017, dans leur revue des problèmes issus de l'introduction du NIPS au Canada, Murdoch *et al.* (pour le groupe PÉGASE) constatent en effet un « environnement translationnel problématique au Canada, poussant à l'adoption de cette technologie comme premier palier d'examen. »<sup>148</sup>

#### 2.1.1.2. *L'enjeu déontologique pour les patientes à risque élevé*

Nous analysons maintenant les enjeux déontologiques de la période intérimaire pour la population réellement ciblée par les directives cliniques canadiennes actuelles, soit les GRE. Le NIPS fait désormais partie des options qui doivent être offertes en deuxième ligne aux les patientes avec GRE. Le NIPS fait partie des méthodes scientifiques les plus appropriées<sup>149</sup> et des moyens disponibles<sup>150</sup>. Le fait que le NIPS ne soit disponible qu'aux frais de la patiente n'influe pas sur l'indication de l'offrir, surtout car il a le potentiel d'éviter un geste effractif. En effet, dans le choix des examens de laboratoire et paracliniques, Nootens *et al.* rappellent que le devoir de renseigner sur les risques et les options est d'autant plus important lorsque les examens « peuvent être invasifs, comporter des effets secondaires non-négligeables et présenter des risques de complication. »<sup>151</sup> Dans ce cas, l'option du NIPS pourrait permettre à une patiente d'éviter certains risques. Un médecin qui ne propose pas le NIPS pourrait être en faute, selon Caulfield et Toews.<sup>152</sup>

Qu'en est-il si, par sa familiarité avec le contexte bio-psycho-social de sa patiente, le médecin infère ou présume l'incapacité de celle-ci à payer pour un NIPS au réseau privé? La capacité de la patiente de payer pour ce service ne modifie pas pour autant l'obligation du médecin d'exercer selon les normes médicales les plus élevées et offrir un soin adapté

<sup>148</sup> Blake MURDOCH, Vardit RAVITSKY, Ubaka OGBOGU *et al.*, *préc.*, note 55, page 10 (résumé disponible en français)

<sup>149</sup> *Code de déontologie des médecins*, article 46

<sup>150</sup> *Code de déontologie des médecins*, article 42

<sup>151</sup> Suzanne PHILIPS-NOOTENS, Pauline LESAGE-JARJOURA et Robert P. KOURI, *préc.*, note 108, par. 312

<sup>152</sup> Maeghan TOEWS et Timothy CAULFIELD, *Physician liability and Non-Invasive Prenatal Testing*, 2014 JOGC Octobre, pages 907-914.

à toutes ses patientes. Obligation de l'offrir à toutes ses patientes découle de l'obligation au consentement éclairé. Le choix d'une patiente de refuser ou d'accepter un test n'est éclairé que si elle a une bonne compréhension de toutes les options<sup>153</sup> qui s'offrent à elle; il nous paraît qu'il puisse être préjudiciable de ne pas informer une patiente de ses options selon son statut socio-économique. Il pourrait s'agir d'une faute déontologique sur le devoir d'information.

Toutefois, si une patiente subissait une complication (exemple, perte fœtale) qui aurait possiblement été évitée si le devoir d'information était rempli, il demeure difficile d'établir le lien de causalité, comme le rappellent Philipps-Nootens *et al.* :

« (...) C'est là que réside toute la difficulté, dans l'existence du lien de causalité : la connaissance des informations pertinentes aurait-elle modifié la décision du patient ? Autrement dit, le manque d'information est-il déterminant dans la décision du patient de se soumettre au traitement ? Il n'est certes pas facile de distinguer l'opinion *à posteriori*, à la suite de la matérialisation d'un dommage, de celle d'un patient qui aurait vraiment décidé autrement, avant l'intervention, s'il avait été bien renseigné. »<sup>154</sup>

Ultimement, le devoir déontologique d'agir selon les normes médicales les plus élevées, dans la situation du NIPS durant la période intérimaire, recoupe un autre devoir du médecin, celui de son devoir d'information.

Offrir une amniocentèse à une GRE en 2017 n'est pas une faute déontologique. Par contre, pourrait être une faute déontologique que de l'offrir sans discuter de l'option d'un NIPS, tout en expliquant comment ces alternatives se comparent entre elles et que le NIPS ne remplace pas le diagnostic prénatal mais peut constituer un dépistage de deuxième ligne.

#### 2.1.2. Le devoir d'information du médecin

Pour assurer un consentement libre et éclairé dans l'exercice de son choix de dépistage, une patiente doit être informée des nuances qui différencient toutes les options qui s'offrent à elle. Le médecin doit « s'assurer que le patient ou son représentant légal a reçu les explications pertinentes à leur compréhension de la nature, du but et des conséquences

---

<sup>153</sup> Id.

<sup>154</sup> Suzanne PHILIPS-NOOTENS, Pauline LESAGE-JARJOURA et Robert P. KOURI, préc., note 108, par. 282

possibles de l'examen, de l'investigation, du traitement ou de la recherche qu'il s'apprête à effectuer ». <sup>155</sup>

Ainsi, nous avons déjà illustré que la patiente à risque élevé devra être informée de l'existence du NIPS au sein du système privé et de l'indication d'y avoir recours en deuxième ligne si elle le préfère à l'amniocentèse. Mais le médecin doit-il informer *toutes* les patientes à risque faible de l'existence du NIPS ?

Ici l'enjeu est le devoir *d'informer* toutes les patientes sans nécessairement pouvoir justifier de *proposer* le NIPS à toutes ses patientes. La tension ne vient pas du fait que le test ne soit pas indiqué chez les femmes à risque faible : elle vient du fait qu'il leur soit néanmoins disponible pour achat. L'information publiquement disponible par des dépliants, sites internet, ou autre peut déjà conférer une information générale sur la disponibilité du NIPS. Mais chaque patiente devra être personnellement informée des avantages et inconvénients d'un NIPS tels qu'ils la concernent pour que son consentement soit éclairé.

La divulgation de la panoplie complète d'options pourrait-elle paradoxalement rajouter un degré de complexité et de stress au processus du consentement? Sur le sujet des choix thérapeutiques, Nootens *et al.* résument que lorsque plusieurs options de choix thérapeutiques qui « présentent des risques de gravité différente » existent, il doit présenter les options les moins risquées pour le patient et « (v)raisemblablement, la présentation des options se limitera à celles qui offrent un maximum d'avantages et de bienfaits, en regard des circonstances<sup>99</sup> »<sup>156</sup>. Les auteurs se réfèrent notamment à la décision *Chouinard c. Landry*, dans laquelle le juge écrit que : « l'obligation d'informer ne s'étend pas nécessairement à un exposé de toutes les possibilités. Elle doit reposer fondamentalement sur une communication précise du traitement suggéré et proposé. »<sup>157</sup>

Or, une information exhaustive pourrait mener à une surconsommation de l'option innovante même si elle va à l'encontre des directives cliniques. Certains auteurs<sup>158</sup> parlent

---

<sup>155</sup> Code de déontologie des médecins, art. 29

<sup>156</sup> Suzanne PHILIPS-NOOTENS, Pauline LESAGE-JARJOURA et Robert P. KOURI, préc., note 108, Par. 193.

<sup>157</sup> *Chouinard c. Landry* [1987] R.J.Q. 1954 (C.A)

<sup>158</sup> Maeghan TOEWS et Timothy CAULFIELD, préc., note 152, page 910; Hazar HAIDAR, Charles DUPRAS, Vardit RAVITSKY, préc., note 18.



de la « routinisation » du NIPS . La louable intention de vouloir bien informer les patientes de leurs options pourrait en fait prendre la forme d'un endossement tacite. Par exemple, le choix de termes pour décrire le test (nouveau, différent, ADN foetal...) peut avoir un impact sur la manière dont l'aspect novateur du NIPS est présenté. Murdoch *et al.*, pour le groupe PÉGASE, écrivent :

« The way in which NIPT is framed as an emerging technology will shape public and patient expectations, and their perceptions of risks and benefits. Evidence already indicates that NIPT is widely viewed as a positive development in prenatal care.<sup>1,92,93</sup> (...) Broad social endorsement, when combined with translation pressures, could result in the « routinization » of NIPT; this would adversely effect women's reproductive autonomy because they would feel pressured to undergo such a widely endorsed option.<sup>97,98</sup> (...) » (Nous soulignons)<sup>159</sup>

Or, la disponibilité au privé renforce l'obligation déontologique du médecin de renseigner la patiente au sujet du NIPS ; mais cette obligation de renseigner (selon une lecture stricte ou libérale des directives cliniques) pourrait mener à une suroffre et même à un stress accru chez les patientes qui n'auront les moyens financiers de considérer cette option pour laquelle elles n'ont pas d'indication franche. La patiente moyenne sera-elle victime d'une culture dominée par l'*impératif de possibilité*?<sup>160</sup>

#### 2.1.2.1. L'enjeu déontologique pour les patientes à risque faible

Un deuxième scénario de responsabilité médicale est décrit dans l'étude du NIPS par Toews et Caulfield : la possibilité d'un recours pour naissance préjudiciable si un enfant est né avec la T21. Notons qu'ils abordent toujours ce scénario dans un avenir théorique où deux conditions essentielles seraient remplies : « (...) if NIPT eventually becomes the primary screening tool for genetic disorders and is available to the general population

<sup>159</sup> Blake MURDOCH, Vardit RAVITSKY, Ubaka OGBOGU *et al.* *Non-invasive prenatal testing and the unveiling of an impaired translation process.* 2017 JOGC, page 14

<sup>160</sup> Selon Bjorn Hoffman, « (...) technology increases the number of possibilities for action, and this is regarded as a good in itself (13). Thus, the imperative of possibility can also be recognized in the commonplace thesis that « more choices are better than few » Voir la section « The Imperatives of Possibility and Action », dans Bjorn HOFFMANN, *Is there a technological imperative in health care?*, 2002, International Journal of Technology Assessment in Health Care, 18 :3, pages 675-689.

regardless of risk (...) ». Ils concluent que la naissance d'un enfant atteint de T21 serait probablement une indication de négligence du médecin. Ils envisagent que des patientes qui n'ont pas été informées de manière comparée du NIPS et de ses forces et faiblesses vis-à-vis d'autres formes de dépistage auraient matière à un recours pour naissance préjudiciable.<sup>161</sup>

Nous rappelons ici que le devoir du médecin est d'informer chaque patiente des avantages, limites et indications de chaque dépistage – et non pas d'assurer la naissance d'un enfant qui n'a pas la T21. Par définition, le dépistage ne peut confirmer ou infirmer un diagnostic avec certitude. Néanmoins, ce devoir d'information est nettement plus complexe durant la période intérimaire d'une innovation technologique...

### 2.1.3. Le devoir d'indépendance et de désintéressement du médecin

#### 2.1.3.1. *La prescription et l'exécution de l'ordonnance*

Un troisième devoir professionnel du médecin est mis à l'épreuve par la période intérimaire du NIPS, celui de son indépendance et désintéressement. Une première situation l'illustre bien: celle de la GRE au PQDPT21 où le NIPS est indiqué, est désiré par la patiente suite à un conseil génétique adéquat, et prescrit par le médecin. La patiente quittera le bureau de ce dernier avec une ordonnance médicale en main. L'exécution de l'ordonnance se fera hors du système de santé public. Que doit savoir la patiente pour être une consommatrice avisée ? Au-delà d'informer la patiente sur l'existence du NIPS, jusqu'où s'étend le devoir d'information du médecin face aux différences des tests commerciaux ? Le devoir d'information peut-il se heurter à son devoir d'indépendance et de désintéressement ?

Selon le *Code de déontologie*, non seulement « le médecin doit, lorsqu'il émet une ordonnance, respecter le droit du patient de la faire exécuter à l'endroit et auprès de la personne de son choix. »<sup>162</sup> mais il doit aussi « (...) respecter le libre choix du patient en

<sup>161</sup> Maeghan TOEWS et Timothy CAULFIELD, préc., note 152.

<sup>162</sup> *Code de déontologie des médecins*, art. 27

lui indiquant, sur demande, les endroits où il peut recevoir les services thérapeutiques ou diagnostiques au moment de lui remettre une ordonnance ou une requête à cette fin. »<sup>163</sup>

Multiples tests NIPS coexistent sur le marché de manière parallèle. Leurs différences sont parfois d'ordre très technique, mais leurs performances pour le dépistage de la T21 sont relativement similaires. Les nuances scientifiques pointues sont-elles renseignements que le médecin doit discuter avec la patiente au risque de la surcharger d'information? La question s'apparente à celle posée par Nootens *et al* : « La présentation des choix s'étend-elle à leur opportunité? Autrement dit, l'obligation de renseigner comprend-elle le devoir de se prononcer sur l'indication et la meilleure solution possible ? (...) »<sup>164</sup> Ces auteurs suggèrent qu'il faut trouver un juste milieu : « (...) entre les deux pôles décisionnels, l'autonomie entière qui l'abandonne au-delà de son endurance et le paternalisme exagéré qui sous-estime sa capacité, il y a place pour un moyen terme (...) »<sup>165</sup> Toutefois, il existe ici un enjeu additionnel : par définition, suggérer ou endosser la méthode du test A plutôt que celle du test B revient à endosser un produit commercialisé par des entités privées.<sup>166</sup>

Dans certains cas, le médecin non-spécialiste ne sera tout simplement pas familier avec les nuances entre le test A et le test B, car ces éléments seront typiquement du ressort du médecin généticien; ceci ne serait donc pas attendu d'un médecin non-spécialiste. Dans d'autre cas, les médecins prescripteurs exerceront au sein des cliniques privés qui ont des partenariats avec l'une de ces entreprises et offrent le prélèvement sur les lieux de leur bureau de consultation; ils seront possiblement plus familiers avec le test de « leur clinique ». Les centres de prélèvements privés, typiquement, n'offrent qu'un parmi les tests, en collaboration exclusive avec une entreprise. Selon la taille et la visibilité du centre partenaire, certains tests jouiront d'une plus grande visibilité et accessibilité dans différentes régions du Québec. Enfin, tous les tests font de la publicité accessible directement aux patientes, notamment via des sites internet sur le sujet de la grossesse.

---

<sup>163</sup> Code de déontologie des médecins, art. 77

<sup>164</sup> Suzanne PHILIPS-NOOTENS, Pauline LESAGE-JARJOURA et Robert P. KOURI, préc., note 108, par 194

<sup>165</sup> Id.

<sup>166</sup> Voir note en bas de page 42

Or, même si le médecin prescrit un NIPS et informe sa patiente des subtilités entre les tests, il demeure que celle-ci exercera un choix à titre de consommatrice dans l'exécution de l'ordonnance. Contrairement à une ordonnance de médicament, où un pharmacien peut informer une patiente au moment de l'achat des écarts entre deux formulations d'un même médicament (par exemple, un générique), il n'y a aucune autre interface informationnelle après le médecin prescripteur et le prélèvement sanguin du test A vs B. Idéalement, la patiente sera une consommatrice avisée, mais elle demeure une consommatrice plutôt qu'une experte. Comment communiquer à la patiente les écarts entre les tests, d'une part, et d'autre part, permettre à cette dernière d'exercer son autonomie selon des paramètres qui lui sont propres à titre de consommatrice (compétition de prix, écart dans le délai jusqu'au résultat, proximité/disponibilité du test A ou B dans le centre de prélèvement privé de sa région éloignée, etc.). S'il considère que l'un des tests a des avantages spécifiques (ex. étudié ou non sur des grossesses gémellaires), comment le médecin peut-il maintenir son indépendance et son désintéressement? Même sans risque de gain personnel, son endossement de l'un ou l'autre des tests peut donner une apparence de conflit d'intérêt, surtout s'il exerce au sein d'une clinique privée. Ce dilemme est d'autant plus présent devant un autre enjeu qui émane de la disponibilité au privé des tests NIPS : l'arrivée de tests « maison » dont la validation diffère des tests commercialisés.

#### 2.1.3.2. *Les tests NIPS « maison »*

Face aux tests NIPS « maison » les trois devoirs déontologiques du médecin que nous avons abordé s'entrecoupent. Nous désignerons comme condition à notre exemple qu'un test « maison » soit disponible pour achat mais que peu d'informations sur sa performance soient publiquement disponibles. Au Québec, un test NIPS « maison » a été brièvement disponible pour achat, avec un dépliant publicitaire à l'appui.<sup>167</sup> Sur le site internet du test, il n'y avait aucune référence vers des publications dans des revues scientifiques révisées par des pairs disponibles pour les médecins prescripteurs. Elles pourraient exister et être tout à fait adéquates, mais n'étaient pas mises accessibles sur le site internet du test au moment de sa mise en vente. Le médecin prescripteur ne pouvait s'informer sur les

---

<sup>167</sup> Le Test Nukléo offert par la Clinique Ovo : en ligne : [http://cliniqueovo.com/wp-content/uploads/2014/09/brochure\\_nukleo\\_FR.pdf](http://cliniqueovo.com/wp-content/uploads/2014/09/brochure_nukleo_FR.pdf) accédé le 12 août 2017.

propriétés spécifiques du test. Actuellement, ce test n'est plus disponible,<sup>168</sup> mais l'exemple de sa brève existence illustre bien cette possibilité des enjeux qu'elle occasionne.

Selon l'article 48 du *Code de déontologie*, « le médecin doit s'abstenir d'avoir recours à des examens, investigations ou traitements insuffisamment éprouvés, sauf dans le cadre d'un projet de recherche et dans un milieu scientifique reconnus. » Il est possible que ce test « maison » eut été tout aussi valide au plan analytique que les tests commerciaux; toutefois, sa validité clinique pourrait ne pas avoir été étudiée, ou du moins, rendue publiques. Les données scientifiques n'étaient pas publiquement accessibles donc le médecin prescripteur expert dans la matière pouvait avoir des doutes sur sa validité.<sup>169</sup> Toutefois, il est concevable qu'un non-spécialiste, qui est informé de la vente par un laboratoire du Québec d'un produit « local », anticipe qu'il a les validations et approbations requises pour la mise en vente. Néanmoins, prenons le cas d'un spécialiste dans la matière, qui y reconnaît un manque de données probantes disponibles. La disponibilité de ce test « maison » met en opposition trois devoirs déontologiques de ce médecin. D'une part, le devoir d'agir selon les normes les plus élevées, implique d'annoncer qu'un test C (le test « maison ») ne peut être adéquatement évalué pour sa performance clinique en l'absence de publications scientifiques publiquement disponibles. Mais *de facto*, cette information pourrait privilégier, voir « endosser » les tests commerciaux A ou B des entreprises privées qui ont publié leurs données exhaustives. D'autre part, le devoir d'information du médecin implique qu'une patiente doit être adéquatement informée afin d'exercer son droit à l'autonomie décisionnelle. Mais est-ce que la patiente *peut choisir* de se prévaloir d'un test « maison » moins performant, mais qui lui confère un autre avantage qui lui soit important (ex. une économie de coût ; une disponibilité dans un centre de prélèvements plus près de sa région éloignée; un résultat disponible plus rapidement)? Jusqu'où le devoir du médecin d'informer s'applique-t-il lorsqu'il est question, en bout de ligne, d'un achat de soin de santé

---

<sup>168</sup> Le site internet [www.nukleo.ca](http://www.nukleo.ca) redirige désormais vers une page qui informe que « Nukleo 2.0 - en développement » *accédé le 12 août 2017*

<sup>169</sup> Voir Anick DUBOIS, préc., note 106

qu'elle effectuera sa patiente directement et de manière autonome? À l'article 49, le *Code de déontologie* nous informe que :

« Le médecin doit, à l'égard d'un patient qui veut recourir à des traitements insuffisamment éprouvés, l'informer du manque de preuves scientifiques relativement à de tels traitements, des risques ou inconvénients qui pourraient en découler, ainsi que des avantages que lui procureraient des soins usuels, le cas échéant. »

Le *Code de déontologie* ne semble donc pas empiéter sur l'autonomie de la patiente dans l'exécution de l'ordonnance. Par contre, le même *Code de déontologie* ne permet pas au médecin d'utiliser, dans sa pratique, le résultat qu'il recevra du dit test « insuffisamment éprouvé », <sup>170</sup> pour lequel la patiente aurait néanmoins déboursé une somme non-négligeable.

En conclusion, devant son devoir de désintéressement et d'indépendance, le médecin doit informer la patiente des limites de chacune de ses options ; il peut déconseiller un test insuffisamment prouvé; mais il ne doit pas endosser aucune des alternatives dans son ordonnance. Comment s'y prendre? Selon le *Règlement sur les normes relatives aux ordonnances faites par un médecin* en vigueur depuis le 22 octobre 2015 <sup>171</sup>

« 3. L'ordonnance ne doit pas contenir un nom ou un logo de produits, de services ou de fournisseurs de produits ou de services. Le médecin qui utilise un outil technologique pour la prescription d'une ordonnance doit s'assurer que l'application, y compris les outils d'aide à la décision, ne diffuse ou n'encourage la diffusion d'aucune forme de promotion de produits, de services ou de fournisseurs de produits ou de services en particulier. »

et

« 14. L'ordonnance individuelle qui vise un examen ou une analyse de laboratoire doit contenir la nature de l'examen ainsi que les renseignements cliniques nécessaires à la réalisation ou à l'interprétation de l'examen ou de l'analyse. »

---

<sup>170</sup> *Code de déontologie des médecins*, art. 48

<sup>171</sup> *Règlement sur les normes relatives aux ordonnances faites par un médecin*, Loi médicale c. M-9, r. 25.1, article 19, 1<sup>er</sup> al., par. d.

Pour répondre à ces nouvelles normes, le Collège des médecins du Québec a émis en octobre 2016 un *Guide d'exercice sur les ordonnances individuelles faites par un médecin*, qui précise les *Normes pour l'ordonnance qui vise un examen ou une analyse de laboratoire*. Aux points précités, le guide rajoute que « les réquisitions émanant d'un établissement public de santé du Québec sont évidemment les outils à privilégier. »<sup>172</sup>

Il est possible que les médecins non-spécialistes ne soient pas suffisamment au courant des aspects techniques qui permettent la validation d'un test « maison », et que ce n'est qu'une fois qu'ils sont confrontés à un résultat inutilisable que des questions sur son utilité clinique se posent. Dans tel cas, une patiente aura déboursé une somme pour un NIPS dont elle ne pourra retirer bénéfice.

Quelles seraient les responsabilités des entreprises face à ces patientes? Toutes ces entreprises ont une vitrine sur internet et des dépliants informationnels facilement accessibles. Les entreprises offrent le service de consultation d'une conseillère en génétique pour répondre aux questions des médecins prescripteurs. Toutefois, les sites internet redirigent les questions spécifiques des patientes à leur médecin:

« I have another question that is not answered here. Who do I ask?  
For questions that relate to your specific case and personal concerns, it's best to talk to your healthcare provider. A list of questions for your healthcare provider you can print for your next visit is available” »<sup>173</sup>

Or, l'ultime obligation déontologique d'informer revient toujours au médecin prescripteur. Dans la prochaine section nous traiterons des enjeux éthiques que celui-ci rencontre dans l'utilisation de ces tests via le privé.

---

<sup>172</sup> COLLÈGE DES MÉDECINS DU QUÉBEC, *Les ordonnances individuelles faites par un médecin : Guide d'exercice*, Montréal, 2016.

<sup>173</sup> HARMONY PRENATAL TEST, « FAQs for expecting parents » En ligne: <http://www.ariosadx.com/expecting-parents/faqs/>

## Résumé des enjeux déontologiques

Nous avons illustré que le fait que le NIPS soit en vente dans le réseau privé, dans un contexte où il n'y a pas de consensus sur la population ciblée (l'offre à toute femme enceinte v. l'offre ciblée aux GRE), où les enjeux informationnels sont complexes et où les tests « maison » font leur apparition, crée des enjeux déontologiques importants face au devoir d'agir selon les normes les plus élevées et de renseigner les femmes enceintes sur toutes leurs options afin d'obtenir un consentement éclairé, tout en demeurant indépendant et désintéressé dans le processus de la prescription de l'ordonnance et de son exécution.

Nous proposons que la situation serait optimisée si une ÉTS du NIPS permettait, dans un délai raisonnable, d'endosser les directives cliniques avec la couverture du test au sein du réseau public (par exemple, son l'inscription au *Répertoire* selon des indications claires) ou dans le cadre du PQDPT21 (comme ce fut le cas en Ontario et Colombie-Britannique). L'exemple de l'amniocentèse au Québec illustre notre hypothèse. Au Québec, le recours à l'amniocentèse au privé par des femmes à risque faible demeure relativement peu fréquent dans notre expérience. La couverture dans le réseau public s'arrime aux directives cliniques, et la couverture par le système de santé a ainsi une « fonction de contrôle à l'accès ».<sup>174</sup> La norme médicale à laquelle sont tenus les médecins est claire. Le devoir de renseigner au sujet de l'option de l'amniocentèse du médecin est précisé et délimité : il s'applique aux patientes éligibles à l'amniocentèse. De routine, le médecin n'informera pas toutes les patientes à risque faible qu'elles auraient l'option de payer pour une amniocentèse au privé car ce risque n'est pas médicalement indiqué et le dépistage leur est plutôt offert en première instance. Or, les écrits de Philips-Nootens *et al.* appuient cette conduite : ils rappellent que le médecin « n'a pas à recourir d'emblée à tous les examens et traitements, si ceux-ci ne sont pas couramment utilisés. »<sup>175</sup> De manière similaire, un médecin prudent pourrait se fier sur un dépistage à deux paliers et offrir le

---

<sup>174</sup> Le sens du terme se veut le plus proche apparenté du terme en langue anglaise « gatekeeper function », utilisé dans la littérature de la gestion médicale. La définition vient de l'Organisation Mondiale de la Santé « An accepted role of a particular professional or organizational unit (e.g. at the primary care level) through whom other, often expensive or scarce, care resources are accessed. » Voir : OFFICE DE LA LANGUE FRANÇAISE, *Grand dictionnaire terminologique*, OLF, définition de l'OMS.

<sup>175</sup> Suzanne PHILIPS-NOOTENS, Pauline LESAGE-JARJOURA et Robert P. KOURI, préc., note 108, par. 300



NIPS à celle dont le risque est faible car le risque d'un faux positif au NIPS est plus élevé chez elle. C'est ici que la disponibilité large du NIPS au privé brouille les cartes : le NIPS n'est pas « *couramment* » *recommandé* chez les femmes à risque faible selon les normes de pratique médicales mais il peut être considéré *couramment disponible* au privé.

Malgré tout le temps que requiert une ÉTS rigoureuse, il importe d'écourter au minimum les périodes intérimaires des innovations en génétique afin de mieux répondre à ces enjeux déontologiques pour les médecins. De plus, nous proposons qu'il serait ainsi possible de mieux faire face aux enjeux éthiques et sociaux qui existent également durant la période intérimaire, enjeux qui sont traités dans les prochaines sections.

## 2.2. Les enjeux éthiques

### Introduction aux enjeux éthiques

#### 2.2.1. L'iniquité d'accès

L'enjeu éthique le plus évident durant la période intérimaire du test NIPS est sa disponibilité inéquitable selon la capacité de payer de la patiente.

Il est généralement reconnu que la décision que de se prévaloir ou non d'un diagnostic prénatal effractif, avec le risque de perte fœtale iatrogénique, est une décision difficile qui engendre de l'anxiété chez les femmes enceintes. Pour celles qui ont opté de participer à un dépistage de la T21, qui par exemple anticiperaient interrompre une grossesse si le fœtus était atteint, la décision de passer au diagnostic prénatal peut être influencée par un résultat de NIPS. Par exemple, après un risque élevé au PQDPT21, si un NIPS du privé est négatif (donc à risque faible), l'amniocentèse devient médicalement injustifiée et n'est pas couverte par le réseau public; par contre, un NIPS positif viendrait seconder l'évaluation d'un risque très élevé et pourrait rendre plus acceptable à cette patiente le risque du diagnostic effractif, étant donnée la plus forte probabilité d'un fœtus réellement atteint de T21.

Actuellement, une telle patiente chez qui le test est nettement indiqué (risque élevé de T21 au PQDPT21) et désiré (elle exprime l'intention d'agir différemment par rapport à sa grossesse selon le résultat) mais qui ne dispose pas des moyens financiers ou d'une

assurance privée complémentaire lui permettant de s'en prévaloir ne bénéficie pas de la promesse essentielle de cette technologie génétique : de diminuer le nombre de pertes fœtales iatrogéniques. Cette patiente devra soit (a) prendre le risque de perte fœtale associée à une technique invasive, pour confirmer le risque du dépistage ; ou (b) si elle refuse celle-ci, vivre l'incertitude d'un risque élevé jusqu'à la naissance de son enfant. En contraste, nous avons illustré que le NIPS peut être offert et obtenu en première intention par des patientes à risque faible qui ont la capacité financière de s'en prévaloir.

Cette iniquité est d'autant plus marquée dans certaines situations cliniques où la valeur-ajoutée du NIPS serait en fait plus grande. Par exemple, certaines femmes ont un risque de perte fœtale iatrogénique particulièrement élevé (ex. antécédents de fausses couches à répétition ou de travail préterme) ou une grossesse issue d'un processus de procréation médicalement assistée qui a été particulièrement long et difficile, ou encore une infection active à l'hépatite B ou C ou VIH<sup>176</sup> associé à un risque transmission verticale maternelle-fœtale lors de l'amniocentèse. Ces situations cliniques posent des défis particuliers et rendent l'amniocentèse plus risquée. La valeur-ajoutée d'un NIPS est plus grande chez une telle patientes ayant une GRE au dépistage traditionnel. Puisqu'au Québec le NIPS n'est pas couvert sein du réseau public pour aucune indication, la capacité de payer demeure déterminante, et ce, indépendamment du niveau de risque de l'amniocentèse.

Cette iniquité dans l'accès crée un malaise éthique pour le médecin traitant. L'obligation éthique de donner des soins équitables fait fondamentalement partie du professionnalisme médical. De plus, l'article 12 du *Code de déontologie des médecins* rappelle que « le médecin doit utiliser judicieusement les ressources consacrées aux soins de santé ». Paradoxalement, certaines complications iatrogéniques d'amniocentèses qui auraient potentiellement pu être évitées par l'accès au NIPS au public engendrent des coûts importants pour le système.

L'ÉTS du NIPS ainsi que l'étude PÉGASE permettront ultérieurement d'évaluer l'impact réel qu'aurait l'accès au NIPS sur la population du Québec, par exemple avec des données sur le nombre précis d'amniocentèses et de complications iatrogéniques évitées. D'ici là,

---

<sup>176</sup> SOGC, *Prenatal Invasive Procedures in Women With Hepatitis B, Hepatitis C, and/or Human Immunodeficiency Virus Infections*. SOGC clinical practice guideline No. 309, (Replaces No. 123, 2003) 2014. En ligne: <https://sogc.org/wp-content/uploads/2014/07/gui309CPG1407E.pdf>

l'iniquité du NIPS côtoie l'équité établie par le PQDPT21, et les femmes épaulent les risques d'un diagnostic erroné différemment selon leurs moyens financiers.

### 2.2.2. Les conflits d'intérêts

Un deuxième enjeu éthique dans le cas du NIPS est l'origine même des données scientifiques sur lesquelles s'appuient les directives cliniques et la pratique médicale actuelle. Les tests NIPS ont été développés, testés et commercialisés par des intérêts privés. Toutes les études majeures furent initiées et exécutées en collaboration avec les compagnies de biotechnologie qui, par la suite, en ont fait la mise en marché et la vente. En plus des coûts de recherche et développement, ces études populationnelles ont été coûteuses; l'investissement du secteur privé en NIPS fut majeur.<sup>177</sup> Malgré toute la divulgation en bonne et due forme des potentiels conflits d'intérêts des auteurs de ces études, ce biais peut influencer les études et leurs conclusions. Le conflit d'intérêts peut être subtil. Par exemple, nous avons déjà référé du NIPS dans les GRF, qui ne fait pas l'unanimité, notamment par les choix méthodologiques des études auxquelles le secteur privé a été impliqué<sup>178</sup>.

Une corroboration indépendante des données est souhaitable avant qu'elles ne conduisent à de grandes dépenses de systèmes de santé publics à payeur unique.<sup>179</sup> Plusieurs pays ont entrepris des études de validation clinique indépendantes avant de statuer sur l'inclusion ou non du NIPS dans les programmes de dépistage populationnels pour les femmes à risque faible.<sup>180</sup> Au Canada le projet PÉGASE a un mandat similaire. Donc même après un investissement privé majeur pour développer et exécuter ces études, les systèmes de santé hésitent à utiliser les données et appliquer les conclusions en raison de possibles

---

<sup>177</sup> En effet, plusieurs membres prééminents de la communauté académique du diagnostic prénatal occupent également un rôle administratif au sein des conseils scientifiques de ces entreprises, et soutiennent que l'implication du privé a été déterminante dans la capacité d'amener cette innovation technologique au bénéfice des patientes. Voir D LEVENSON. *Cell-free fetal DNA tests appropriately used by geneticists, often misunderstood by patients: survey finds many patients incorrectly think prenatal screening test is diagnostic*, 2014, Am J Med Genet A. Apr;164A(4):vii-viii.

<sup>178</sup> Cf. note ne bas de page 74

<sup>179</sup> Blake MURDOCH, Vardit RAVITSKY, Ubaka OGBOGU *et al.*, *prés.*, note 55, page 10 (résumé disponible en français)

<sup>180</sup> Par exemple, une étude du NHS au Royaume-Uni : Lyn S. CHITTY, David WRIGHT, Melissa HILL, *et al.*, *prés.*, note 17.

conflits d'intérêts. Ceci recrée le besoin de dépenser de sommes majeures pour reproduire des données qui soient libres de potentiel biais. Pendant ce temps, l'utilisation du test peut être, elle-même, fondamentalement biaisée.

#### 2.2.2.2. Terminologie et sémiologie

Le potentiel biais commercial est aussi éthiquement problématique pour un autre motif. Les entreprises jouent un rôle central dans toutes les communications au sujet des tests NIPS. Notamment, les entreprises sont actives à la diffusion des données et la vulgarisation pour les professionnels de la santé des études sur le NIPS (par exemple lors d'activités de formation médicale continue).

Dans leur conception de ces documents et logos, les entreprises exercent un certain « branding ». Nous pouvons voir des éléments de marketing même dans le choix du nom qui désigne ce que font ces tests d'ADN fœtal non-effractif dans le sang maternel. Tout au long de cet essai, nous avons intentionnellement opté pour le terme moins fréquemment utilisé *non-invasive prenatal screening*, acronyme NIPS. Ce choix est en contraste avec un terme plus fréquemment retenu dans la littérature et dans le milieu de pratique clinique, soit le *non-invasive prenatal testing*, acronyme NIPT. Le choix de deuxième terme, selon nous et d'autres, pourrait introduire une distorsion cognitive tant chez la patiente que les prescripteurs. En soi, le terme NIPS serait une tautologie. Ce point est bien résumé par cet article du *Genetic Support Foundation* :

« Nearly four years into the use of this new prenatal screening test, and the medical community is still trying to figure out what to call it. (...) in 2011 this type of testing was labeled “Noninvasive Prenatal Diagnosis” or NIPD. This was coupled with a tremendous amount of hype that NIPD would replace the need for invasive diagnostic testing such as amniocentesis. It didn’t take too long before we realized that to include “diagnosis” in the test name was overstated, so the name was soon dialed back to “Noninvasive Prenatal Testing” (NIPT). But many, most notably the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), suggested that calling this “testing” did not go far enough to highlight the limitations and proposed that this technology be referred to as “Noninvasive Prenatal Screening” (NIPS). The Prenatal Information Research Consortium recently has used the term, Noninvasive Prenatal Genetic Screening (NIPGS).

Many in the field have discomfort with any name that includes “noninvasive” as the word, in and of itself, implies that this test should be compared to *invasive* tests and not to other *screening* tests. Aren’t all previously available aneuploidy screening tests (first trimester screening, sequential screening, Quad screen, etc.) noninvasive after all?<sup>181</sup>

Opter pour le terme NIPS ou NIPT est néanmoins plus neutre que d’utiliser les noms commerciaux de tests. Néanmoins, chaque choix de mot dans l’appellation désignée a ses insinuations. Tel que l’analyse la citation ci-dessus, la différence entre les termes privilégiés par la communauté scientifique et par les patientes est parlante:

“The National Society of Genetic Counselors (NSGC) Prenatal Special Interest Group recently surveyed members regarding what they call this test. This survey found that NIPT was the front runner with 45% of the vote as compared to 31% using NIPS and 23% using cfDNA. Another question to consider is: what name are patients most familiar with? Our survey of patient forums reveals that many patients seem to know these tests by specific brand names, which may be attributed to the successful direct to consumer marketing campaigns of the testing companies which prompt patients to “ask your doctor for the *Harmony/verifi/Panorama/MaterniT21 Plus* test by name!” (...)”<sup>182</sup>

Le choix du mot *testing* plutôt que *screening* en soi n’est pas inexact; toutefois, l’argumentaire ci-haut de la *Genetic Support Foundation* est intéressant. Nous convenons que la patiente typique n’en est pas influencée. Il relève de l’obligation d’information du professionnel qui lui prescrit de faire la nuance : il se doit de lui expliquer que le test de dépistage, peu importe lequel, n’équivaut pas au test diagnostique. Mais pour le médecin, qui comprend bien les termes, ou pour la patiente, qui les apprend, c’est sur un niveau plutôt subconscient que les termes *testing* ou *screening* peuvent s’embrouiller. Le terme *test* et l’acronyme *NIPT* permettent un flou: un test peut être un dépistage ou un diagnostic. Mais dans l’esprit de la patiente, qu’est-ce qu’un test? Est-ce que le fait d’avoir eu « un dépistage » ou « un test » sont de valeur équivalente ? Une femme croit-elle avoir été « dépistée pour un risque de T21 » ou bien avoir « été testée pour la T21 » chez son bébé

---

<sup>181</sup> GENETIC SUPPORT FOUNDATION. Blog : « What’s in a name » en ligne : <https://www.geneticsupportfoundation.org/whats-in-a-noninvasive-name>

<sup>182</sup> Id.

? Peut-on anticiper par métonymie, qu'une personne typique – médecin ou patiente – comprenne qu'un « test » donne un « résultat » tandis qu'un « dépistage » donne un « risque » ? En comparaison, notons que le PQDPT21 offert par le système public parle avec justesse d'un *test de dépistage* et du *test diagnostique* dans ses dépliant.<sup>183</sup> La patiente moyenne détectera-t-elle cette nuance, ou en sera-t-elle influencée? Une étude qualitative serait requise pour réellement évaluer si ce flou autour du terme « test » ou de la lettre « T » occasionne réellement une expectation différente chez la patiente ou son médecin que le terme « dépistage ». Mais pour les fins de notre analyse, il importe de mettre en évidence que les moyens de mise en marché et de promotion du produit peuvent influencer les professionnels de multiples façons.

Au Québec, pour la grande majorité des femmes qui sont à risque faible de T21, le NIPS est une alternative au PQDPT21, qui lui, est disponible sans frais direct à la patiente.<sup>184</sup> Il doit être attrayant pour que la patiente débourse une somme pour s'en prévaloir. Les entreprises doivent créer un intérêt pour leur produit puis rediriger les patientes vers leurs médecins pour en obtenir une prescription. Ceux-ci ont le devoir déontologique de l'utiliser selon les normes les plus élevées, et d'informer les patientes de manière adéquate. Mais si la formation qu'a reçue le médecin au sujet du NIPS est issue des études initiées par ces mêmes entreprises privées (et c'est le terme NIPT ou « *non-invasive prenatal testing* » qui est le plus fréquent dans les études publiées), quel sera son choix de terme? Certes, sa compréhension du NIPS en tant qu'outil dépistage, de ses limites et de ses indications sera bien sûr plus importante que son choix conscient ou subconscient du choix de terme et d'acronyme. Mais il est important de se questionner, à savoir si ces subtilités sont saisies par les non-spécialistes. Seulement une minorité des grossesses du Québec sont suivies par un médecin généticien. Dans notre province, les soins en périnatalogie sont prodigués par divers professionnels : obstétriciens-gynécologues ;

---

<sup>183</sup> PQDPT21, Dépliant à l'attention des patientes : en ligne : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2015/15-931-01F.pdf>.

<sup>184</sup> Il est impossible ici de faire abstraction du fait que le NIPS dépiste la T18 et la T13 également, ce qui n'est pas un mandat du PQDPT21. Nous avons toutefois simplifié l'analyse de cet essai à la T21 uniquement. Toutefois, notons que la performance du NIPS à cet égard est moindre que celle pour la T21 et ces anomalies sont presque toujours assorties à des anomalies échographiques. Le dépistage de la T18 et la T13 est justifiable et intéressante, mais il serait impossible de traiter brièvement des enjeux dans ces pages. Par contre, il importe de considérer que dans une vision de marketing, il est probablement d'intérêt pour les patientes de savoir que les NIPS dépiste la T18 et la T13.

omnipraticiens en périnatalité et infirmières praticiennes spécialisées de première ligne ; sages-femmes. Au sein de chacun de ces groupes, les connaissances de la technologie du NIPS et des aspects épidémiologiques d'un programme de dépistage peuvent être variables. Surtout, puisque ces innovations arrivent dans la pratique rapidement, les non-spécialistes doivent s'y adapter rapidement. Un article récent du quotidien québécois *La Presse* fait état de la situation actuelle:

«(...) Les études sont surtout financées par l'industrie, il y a donc peu d'objectivité. Résultat : les médecins généralistes, les sages-femmes et les gynécologues ne sont pas toujours bien informés. « Il y a tellement de cacophonie que ce n'est pas facile, même pour un médecin non spécialiste du domaine, de faire la part des choses », dit le Dr François Rousseau [médecin biochimiste, spécialisé en génétique moléculaire et clinicien-chercheur à la faculté de médecine de l'Université Laval] « Les médecins sont mêlés et les femmes enceintes encore plus. Car on est dans une période de transition et les techniques de génétique ont fait des progrès spectaculaires ces dernières années, et ça va continuer. Les technologies avancent plus vite que la réflexion », souligne le Dr François Audibert [gynécologue-obstétricien au CHU Sainte-Justine, professeur titulaire et chef de la division de médecine fœto-maternelle à l'Université de Montréal]. »<sup>185</sup>

### 2.2.3. Les fonctionnalités secondaires

Dans le marché libre des NIPS où les tests se font concurrence, un dernier enjeu éthique devient fréquent. Ce qui les différencie au niveau scientifique est souvent la méthode par laquelle le test détecte la T21. Selon ces méthodologies, dont nous ne résumerons pas les nuances ici dans ce texte, il est possible d'obtenir certains renseignements génétiques additionnels au sujet du fœtus, au-delà du risque de T21. Ici, le principe éthique de la non-malfaisance prend tout son importance lorsque l'on réalise que certaines des « fonctionnalités secondaires » disponibles ont le potentiel de causer du tort et de l'anxiété à la patiente, son fœtus, et/ou à l'enfant à naître.

La rapidité avec laquelle les progrès techniques s'appliquent à l'analyse de l'ADN fœtal circulant nous permet d'anticiper que d'autres « fonctionnalités secondaires » pourraient être mises en valeur par les compagnies cherchant à se démarquer dans un marché en

---

<sup>185</sup> Nadielle JUTLU, *Devrait-on analyser l'ADN du fœtus?* La Presse, Montréal, 5 janvier 2016.

expansion. La possibilité, par exemple, de faire des tests analyses sur des gènes précis plutôt que des chromosomes, afin de rechercher des maladies génétiques telles que la fibrose kystique ou la dystrophie musculaire de Duchenne, pour n'en nommer que deux, sont envisageables. Mais ces pathologies et ces tests, auront-ils passé le test des critères de Wilson et Jungner ? Auront-elles subi toute la réflexion et organisation que nécessite un *programme de dépistage* et non pas seulement *le test de dépistage* ? Notre société est-elle prête à résister un raisonnement fautif dérivé de l'impératif technologique,<sup>186</sup> qui veut que dès qu'il est possible de faire quelque chose de plus, nous devons le faire ?

Le marketing de diverses fonctionnalités secondaires peut avoir des conséquences majeures. Prenons en premier exemple le dépistage des microdélétions chromosomiques.<sup>187</sup> La performance de cette fonctionnalité du test de dépistage est nettement moindre que pour la T21 ; pour ce motif, actuellement, ni le ACOG ni la SOGC ne recommande leur utilisation.<sup>188</sup> La PPV est trop faible et donc le risque de faux positifs est trop élevé ; leur utilisation pourrait paradoxalement d'augmenter le nombre d'amniocentèses faites pour confirmer ou infirmer la présence d'une microdélétion, ce qui est à l'encontre de l'objectif primaire du NIPS qui était de réduire le nombre d'amniocentèse pour dépistage de T21.<sup>189</sup> Cependant, même avec une explicite mise en garde sur leur non-indication elles continuent à être disponibles pour achat si prescrites.

Cette situation met en relief le défi posé au médecin qui se doit respecter le principe de non-malfaisance lorsqu'il prescrit un NIPS. Le *Code de déontologie* précise que « le médecin ne doit fournir un soin ou émettre une ordonnance que si ceux-ci sont médicalement nécessaires. »<sup>190</sup> Or, le NIPS nécessite une prescription médicale et son rôle

---

<sup>186</sup> Hoffmann dénombre plusieurs types d'impératifs technologiques en santé et nombreux s'appliquent à l'intégration précoce des « fonctionnalités secondaires » du NIPS. Parmi plusieurs déclinaisons de l'impératif, il dénombre notamment l'impératif de possibilité et d'action, l'impératif de la demande et l'impératif de l'implémentation. Voir Bjorn HOFFMANN, préc, note 160.

<sup>187</sup> Ces anomalies chromosomiques ont été brièvement décrites à la section 1.3.1.2.2

<sup>188</sup> AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS AND SOCIETY FOR MATERNAL MEDICINE, *Cell-free DNA Screening for Fetal Aneuploidy, Committee opinion #640*, 2015. SOGC *Committee Opinion, Current Status in Non-Invasive Prenatal Detection of Down Syndrome, Trisomy 18, and Trisomy 13 Using Cell-Free DNA in Maternal Plasma No. 287*, February 2013.

<sup>189</sup> Wybo DONDORP, Guido DE WERT, Yvonne BOMBARD *et al. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening* (2015) *European Journal of Human Genetics* 23, 1438–1450

<sup>190</sup> *Code de déontologie des médecins*, art. 50



est, selon les données actuelles, de dépister la T21.<sup>191</sup> Le médecin non-spécialiste ne connaîtra probablement pas les syndromes microdélétionnels qu'un test propose de dépister. Est-il acceptable que ce choix entre un test A qui ne dépiste que les trisomies et un test B qui dépiste aussi ces syndromes rares, se côtoient comme de véritables options sur un menu? Si la patiente en est demandeuse, les maladies sont peu connues des médecins, mais ils sont disponibles sur le « menu à cocher », le médecin non-spécialiste est-il en mesure de lui déconseiller? De lui refuser si elle en fait la demande? Pourtant, l'entreprise redirige la patiente : « parlez-en à votre médecin »...

Un deuxième exemple illustre la problématique des fonctionnalités secondaires. Divers NIPS peuvent faire la détection des chromosomes sexuels fœtaux. Cette fonctionnalité secondaire permet d'identifier le sexe fœtal, mais aussi des anomalies des chromosomes sexuels. (Nous analyserons ces deux enjeux dans la prochaine section, sous l'optique de l'enjeu social de ce type de dépistage, plutôt que celui de l'enjeu éthique de la non-malfaisance.) Ces « options » dans le « menu » du test existent. Comment influencent-elles la pratique de prescription?

Un thème important de cet essai (et un principe de base en matière de santé publique) est de souligner que la seule capacité technique d'effectuer un test de dépistage ne doit pas primer sur l'évaluation du mérite médical de dépister une quelconque condition, surtout en période prénatale. Les critères de Wilson et Jungner ont longtemps servi de modérateur contre l'impératif technologique : ce n'est pas parce qu'un test de dépistage est réalisable qu'un programme de dépistage est justifié. Des cadres de référence tel l'ACCE, avec ses égards pour la validité analytique et clinique, l'utilité clinique mais aussi les volets éthiques et sociaux prérequis pour établir un *programme* de dépistage doivent demeurer au cœur de tout acte de dépistage. Toute utilisation des fonctionnalités secondaires des tests sur l'ADN fœtal dans le sang maternel – celles connues et celle encore à découvrir – mérite une réflexion juste et calculée selon les principes établis pour le dépistage prénatal. Or, dans le domaine de la génétique, en pleine effervescence malgré toute sa complexité scientifique, l'impératif technologique et la pression de la commercialisation par le privé

---

<sup>191</sup> Le NIPS peut également dépister les T18 et T13, avec une performance moindre, tel que décrit précédemment.

menacent cette approche systématique. Qui est plus, la publicité directement à la population vient renforcer la notion d'autonomie du patient sans égard au fait qu'un patient qui exerce son autonomie par son pouvoir d'achat n'est pas pour autant toujours informée des conséquences possibles de son choix. Minear *et al.* résumant bien : « The introduction of NIPT as an exclusively commercial product raises questions regarding cost-effectiveness, equal access, and the impact of marketing strategies on patient and provider education and informed decision making. »<sup>192</sup> Fondamentalement, il reviendra collectivement aux médecins et aussi au système de santé de maintenir la primauté des intérêts de la population sur ceux des entreprises privées, mais cette demande est énorme pour les praticiens non-spécialistes de la matière.

### Résumé des enjeux éthiques

Nous avons illustré que la période intérimaire entraîne une iniquité dans la provision des soins de santé, un risque de conflit d'intérêts par l'influence des entreprises privées sur la conception et la création des produits (ex. par leur choix de nom) et des études scientifiques qui les appuient (ex. par leurs choix méthodologiques), pour enfin démontrer que les fonctionnalités secondaires des tests peuvent créer des effets néfastes inattendus pour les patientes. Lorsque les intérêts privés sont aussi présents dans la conception, l'étude, la commercialisation, la publicité et la mise en vente des produits, leur potentiel pour un conflit d'intérêt devient majeur, notamment par son impact, même subtil, sur les pratiques des prescripteurs non-spécialistes.

## 2.3. Les enjeux sociaux

### Introduction aux enjeux sociaux

Dans notre analyse des enjeux sociaux de la période intérimaire du NIPS, il sera question plus largement de comment notre système de santé public et notre société réagissent à l'innovation génétique disponible exclusivement au privé. Cette étape semble inévitable. L'absorption par notre système de santé public des coûts de toute innovation génétique

---

<sup>192</sup> Mollie A. MINEAR, Stephanie ALESSI, Megan ALLYSE, *et al.* *Noninvasive Prenatal Genetic Testing: Current and Emerging Ethical, Legal, and Social Issues* (2015), *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 16:369–398

n'est ni réaliste ni désirable.<sup>193</sup> C'est en ce sens qu'une ÉTS nous informe sur la valeur-ajoutée et le coût de l'intégration des nouvelles technologies dans notre couverture publique, en tant que société.

Autant que nous acceptions l'argumentaire de Murdoch *et al.*,<sup>194</sup> qui argumentent qu'un processus translationnel trop rapide comporte des risques, nous soutenons en contraste qu'une période intérimaire trop prolongée a aussi des risques: des risques mesurés notamment en impact social. Même si cette période est prolongée dans l'optique d'obtenir des données probantes justificatives à la couverture ou non par le système public, il faut considérer que l'objet dont traite l'ÉTS lui-même interagit avec le réseau public durant cette période et plusieurs années plus tard, peut s'en retrouver transformé.

Un premier exemple d'enjeu social est l'impact de la possibilité d'obtenir des renseignements génétiques sur l'enfant à naître. Le NIPS permet la détermination du sexe fœtal, avec minimales ou sans frais additionnels. Nous illustrons que de potentielles dérives pourraient survenir au niveau social, soit la sélection pour le sexe fœtal ou par la découverte prénatale d'anomalies des chromosomes sexuels. Un deuxième enjeu social est le coût à absorber par le réseau public des obligations créées par l'offre au privé. Quel impact y a-t-il sur les ressources du réseau public ? Au-delà des coûts monétaires, nous proposons qu'il y a un malaise dans l'interaction de deux acteurs qui participent au soins de la femme enceintes, en amont et en aval d'un NIPS obtenu via le privé. Un troisième exemple d'enjeu social est celui du rapport de confiance entre la patiente et son système de santé public. Est-ce que la période intérimaire rend la population plus vulnérable au message publicitaire des entreprises privées ? Quel en est l'impact sur la perception de la population quant à la qualité des services de santé offerts dans le réseau public et son niveau de satisfaction ?

---

<sup>193</sup> Dès 2001, ce sujet a fait l'objet d'une analyse approfondie qui a mené à des recommandations de « seuils de validité » pour les tests génétique au privé. Voir : Timothy CAULFIELD, Michael M. BURGESS, Bryn WILLIAMS-JONES *et al.*, préc., note 107..

<sup>194</sup> Blake MURDOCH, Vardit RAVITSKY, Ubaka OGBOGU *et al.*, préc., note 55, page 10 (résumé disponible en français)

### 2.3.1. Le dépistage des chromosomes sexuels

En plus des autosomes\*, le nombre de chromosomes sexuels\* X et Y peuvent être détectés par l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel. La performance du test est moins étudiée que pour la T21, et est sujette à certaines limitations biologiques importantes.<sup>195</sup> À l'échographie, le sexe fœtal devient distinctif au deuxième trimestre, lorsque les organes génitaux externes peuvent être adéquatement visualisés et caractérisés. Le dépistage précoce du sexe fœtal sur l'ADN fœtal, outre la valeur récréative de l'annonce plus hâtive d'une fille ou d'un garçon à naître, peut avoir un impact médical potentiellement significatif.

Par exemple, plusieurs pathologies génétiques ont une hérédité dite récessive liée à l'X\*. Pour ces pathologies, un garçon peut présenter une forme grave de maladie tandis qu'une fille peut en être porteuse, avec peu ou pas de signes cliniques. Dans les familles où le risque d'une telle maladie est prouvé, la détermination précoce du sexe fœtal dès le premier trimestre permet à la femme enceinte de savoir si un diagnostic prénatal effractif sera indiqué pour confirmer ou infirmer le risque de la maladie liée à l'X chez son futur garçon. Or, une détermination précoce du sexe fœtal doit être absolument fiable. Un test *diagnostique*, expressément validé pour la détermination du sexe fœtal doit être offert par les médecins généticiens, conformément à l'article 46 du *Code de déontologie* (soit utilisant « la méthode scientifique la plus appropriée »)<sup>196</sup> : celui-ci se fait par un test sur l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel autre que celui commercialisé pour le dépistage de la T21. En effet il s'agit d'une méthodologie validée aux fins de diagnostic prénatal non-invasif (NIPD).<sup>197</sup>

Au-delà de cette indication médicale assez rare, le dépistage précoce du sexe fœtal par NIPS peut mener à des enjeux sociaux majeurs. Premièrement, il peut être demandé dans l'intention d'interrompre la grossesse pour l'un ou l'autre des deux sexes. Deuxièmement, intentionnellement ou fortuitement (selon la méthodologie utilisée), le dépistage des

---

<sup>195</sup> Notamment, les aneuploïdies des chromosomes sexuels sont fréquemment en mosaïque. Ce mosaïcisme est donc plus fréquemment source de faux positif ou faux négatif des aneuploïdies des chromosomes sexuels que pour les aneuploïdies des autosomes. Voir Wybo DONDORP, Guido DE WERT, Yvonne BOMBARD *et al.*, préc., note 189

<sup>196</sup> *Code de déontologie des médecins*, article 46

<sup>197</sup> Dans notre expérience, ceci a lieu via la procédure AH-612, voir description à la note en bas de page 95

chromosomes sexuels peut mener à la découverte d'anomalies du nombre des chromosomes sexuels (ACS) chez le fœtus, ou même chez la femme enceinte elle-même.

#### 2.3.1.1. La sélection pour le sexe foetal

Le risque de sélection fœtale au Canada est réel et il est adressé par divers énoncés de la SOGC. Il s'agit d'une réalité qui est visiblement en contraste avec les valeurs sociales du Canada et du principe de l'égalité des sexes maintenu dans ses *Chartes*.<sup>198</sup>

Jusqu'à présent, le droit d'une patiente de connaître le sexe de son fœtus a été défendu puisqu'il s'agit d'un renseignement médical qui est su durant le suivi obstétrical d'une grossesse. Dans sa déclaration de principe de 2007 sur le sujet de la « Détermination et divulgation du sexe fœtal », la SOGC, citant la Cour Suprême du Canada dans *McInerney c. MacDonald*<sup>199</sup>, affirme : « (...) il est juridiquement difficile de défendre la non-divulgation. La divulgation du sexe fœtal sur demande respecte l'autonomie légitime d'une patiente quant à ses renseignements de santé personnels. »<sup>200</sup>

En effet, il est question de deux éléments : la détermination et la divulgation du sexe fœtal. Par une échographie obstétricale du deuxième trimestre, ces deux éléments sont interdépendants. Jusqu'à l'arrivée du NIPS,<sup>201</sup> le sexe fœtal était un renseignement médical issu d'une partie intrinsèque à l'évaluation de la grossesse, le suivi échographique. Selon la directive clinique de la SOGC sur la *Tenue systématique d'un examen échographique obstétrical au cours du deuxième trimestre : Contenu d'un examen et d'un rapport exhaustifs*, « l'évaluation des organes génitaux fœtaux devrait être tentée. »<sup>202</sup> Ainsi, si tentée, ce renseignement figurera au dossier médical de la patiente, et celle-ci aura donc le droit d'y accéder. Toutefois l'échographiste n'est pas tenu, dans sa

<sup>198</sup> *Charte canadienne des droits et libertés*, partie I de la Loi constitutionnelle de 1982, (annexe B de la Loi de 1982 sur le Canada, 1982, c.11 (R.-U.) art. 15(1) . *Charte des droits et libertés de la personne*, L.R.Q., c. C-12, art 10

<sup>199</sup> *McInerney v. MacDonald*, [1992] 2 S.C.R. 138

<sup>200</sup> SOGC. *Détermination et divulgation du sexe foetal. Déclaration de principe de la SOGC No192*, 2008. En ligne: [http://www.jogc.com/article/S1701-2163\(16\)32428-8/pdf](http://www.jogc.com/article/S1701-2163(16)32428-8/pdf)

<sup>201</sup> Plus rarement, le sexe fœtal pouvait être identifié avant l'échographie du deuxième trimestre, en raison d'un diagnostic prénatal éfractif effectué pour divers motifs

<sup>202</sup> SOGC. *Tenue systématique d'un examen échographique obstétrical au cours du deuxième trimestre: Contenu d'un examen et d'un rapport exhaustifs*, Directive clinique No223, 2009.

visualisation des organes génitaux fœtaux, à une obligation d'identifier le sexe fœtal. Par exemple, parfois l'examen ne permet pas une visualisation adéquate. La déclaration de principe de la SOGC précise que « lorsque le sexe fœtal a pu être déterminé, la demande de divulgation adressée par une patiente doit être respectée, que ce soit directement ou dans le cadre du rapport remis au professionnel de la santé orienteur. »<sup>203</sup> (nous soulignons). Dans le cas de l'échographie, l'examen des organes génitaux a pour objectif d'exclure une malformation ou une anomalie de leur développement, ce qui constitue l'indication médicale pour cet examen. Dans une autre directive,<sup>204</sup> la SOGC réitère que, l'échographie fœtale « (...) ne devrait pas être utilisée aux seules fins de la détermination du sexe fœtal lorsque aucune indication médicale ne le cautionne ».<sup>205</sup>

La détermination du sexe fœtal par NIPS diffère d'une manière fondamentale. Le sexe fœtal peut être dépisté dès le premier trimestre avec le dépistage de la T21. Toutefois, il est entièrement possible d'obtenir un dépistage de la T21 par NIPS *sans* obtenir de dépistage du sexe fœtal. Or, même si la technique utilisée par un NIPS permet d'obtenir cette information, elle n'est émise sur le rapport du laboratoire que si elle a été prescrite par le médecin. Il importe de noter que la prise de position de la SOGC au sujet du dépistage des aneuploïdies autosomales par NIPS ne fait aucune mention du dépistage des chromosomes sexuels.<sup>206</sup> La position de l'ACOG note que le sexe fœtal n'est à rechercher que sur demande parentale.<sup>207</sup> L'option figure sur les requêtes fournies par les entreprises, sous forme de case à cocher par exemple.<sup>208</sup>

---

<sup>203</sup> SOGC. *Détermination et divulgation du sexe fœtal. Déclaration de principe de la SOGC No192*, 2008. En ligne: [http://www.jogc.com/article/S1701-2163\(16\)32428-8/pdf](http://www.jogc.com/article/S1701-2163(16)32428-8/pdf)

<sup>204</sup> La déclaration de principe commune de la SOGC et de la Association canadienne des radiologues *Joint SOGC/CAR Policy Statement on Non-medical Use of Fetal Ultrasound, Policy statement No304*, 2014, répond à la prolifération d'échographies dites à usage « ludique » ou « récréatif ». Les autres directives cliniques de la SOGC sur le même thème sont la *Détermination et la divulgation du sexe fœtal, Directive clinique No192*, de 2007 et la *Statement on gender selection*, SOGC Policy statement No198, de 2007.

<sup>205</sup> SOGC/CAR, préc., note 204

<sup>206</sup> SOGC *Committee Opinion, Current Status in Non-Invasive Prenatal Detection of Down Syndrome, Trisomy 18, and Trisomy 13 Using Cell-Free DNA in Maternal Plasma No. 287*, February 2013

<sup>207</sup> AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS AND SOCIETY FOR MATERNAL MEDICINE, *Cell-free DNA Screening for Fetal Aneuploidy, Committee opinion #640*, 2015. SOGC *Committee Opinion, Current Status in Non-Invasive Prenatal Detection of Down Syndrome, Trisomy 18, and Trisomy 13 Using Cell-Free DNA in Maternal Plasma No. 287*, February 2013.

<sup>208</sup> Pour rappel, le *Guide d'exercice sur les ordonnances individuelles faites par un médecin*, qui précise les *Normes pour l'ordonnance qui vise un examen ou une analyse de laboratoire* déconseille l'utilisation

Nous argumentons que le dépistage du sexe fœtal constitue une prescription médicale en soi, indépendante du dépistage de la T21 et non pas une « option » ou une « prime avec achat ». Ainsi, un médecin pourrait-il justifier de ne pas le prescrire s'il n'y voit pas d'indication médicale?<sup>209</sup> S'il y avait indication médicale de diagnostiquer le sexe fœtal, par exemple pour une pathologie liée à l'X, cette analyse peut être prescrite et remboursée par le régime public via le processus d'*Autorisation pour des services de biologie médicale non-disponibles au Québec* (AH-612).<sup>210</sup>

Dans le cas d'une demande explicite de dépistage du sexe fœtal par NIPS d'une patiente, son autonomie et son « droit de savoir » reviennent au centre de la discussion. Il existe un risque que ce renseignement médical soit désiré pour permettre la sélection pour le sexe fœtal. Ce constat nécessitera une conscientisation collective des médecins prescripteurs. Aujourd'hui Québec, rares seraient les médecins qui hésiteraient à annoncer le sexe échographique aux parents ou à « cocher » le sexe fœtal sur un NIPS par crainte d'endosser une sélection pour le sexe. Mais ce risque n'est pas que théorique. Dans certains pays, où la pratique de l'avortement sélectif des fœtus féminins est répandue, la divulgation précoce du sexe fœtal est formellement interdite; la Chine et l'Inde ont interdit de rendre aux parents l'information relative au sexe fœtal, et par conséquent les entreprises de NIPS n'y font pas la promotion de cette fonctionnalité secondaire.<sup>211</sup> Au Canada, des données récentes illustrent que la sélection pour le sexe fœtal divulgué aux échographies survient, et en particulier au sein de certaines communautés ethniques.<sup>212</sup>

---

de telles requêtes avec identifiants des entreprises mais celles-ci demeurent fréquemment utilisées, en notre expérience. Cf. note 172.

<sup>209</sup> *Code de déontologie des médecins*, art. 49 et 50

<sup>210</sup> *Code de déontologie des médecins*, art. 49 et 50.

La question devient plus complexe lorsque la suspicion d'un syndrome de Turner est évoquée cliniquement. Voir la discussion, à l'Annexe I – Description des particularités du dépistage prénatal du syndrome de Turner. Pour ce motif, nous dans notre discussion des ACS, nous nous concentrons sur les 47,XXY, 47, XYY et les 47,XXX. En bref, si une suspicion échographique élevée du syndrome de Turner existe, la conduite la plus appropriée est un diagnostic prénatal effractif car la présentation échographique justifie la recherche d'autres étiologies possibles. Rappelons que toute anomalie au NIPS doit être validée par diagnostic effractif.

<sup>211</sup> Subhashini CHANDRASEKHARAN, Mollie A. MINEAR, Anthony HUNG, et Megan A. ALLYSE. *Noninvasive Prenatal Testing Goes Global*, 2014. *Sci Transl Med* April 9; 6(231): 231fs15.

<sup>212</sup> Joel G. RAY, David A. HENRY, et Marcelo L. URQUIA. Sex ratios among Canadian liveborn infants of mothers from different countries, 2012. *CMAJ*, April 16.

Le professeur Dickens écrit, au sujet du refus d'un médecin<sup>213</sup> d'offrir un test qui est par ailleurs disponible :

« A body of evidence already exists, in both ethical analysis and particularly in legal analysis and jurisprudence, of implications of health service providers failing to inform pregnant women of their choice of resort to accessible prenatal testing. Patients's informed consent to options serves patients' autonomy but differs from their autonomy in that consent refers to patients' rights to accept or reject offered or recommended treatment, whereas autonomy refers to patients' right to demand treatment that is not offered.

Omission to offer a treatment may occur, for instance, because it is unavailable or considered futile or contraindicated (...) »<sup>214</sup>(nous soulignons)

Peut-on reprendre les termes du professeur Dickens et parler de futilité ou de contrindication du dépistage du sexe fœtal ? Les avis sont mixtes. Les directives cliniques de la SOGC ne mentionnent pas le dépistage du sexe fœtal par NIPS donc il n'est pas recommandé mais pas contrindiqué. Certains auteurs déconseillent le dépistage des chromosomes sexuels fœtaux par NIPS<sup>215</sup> ou évoquent qu'une interdiction formelle serait utile,<sup>216</sup> tandis que d'autres jugent qu'il s'agirait d'une atteinte du droit de la patiente d'être informée des faits concernant sa grossesse.<sup>217</sup> Le droit de la patiente d'être informée des faits concernant sa grossesse, et la possible utilisation qu'elle pourrait en faire, nous mènent à discuter brièvement du droit à l'avortement.

---

<sup>213</sup> Le professeur Dickens, voit différemment le refus du médecin motivé par une objection morale personnelle à l'issue possible (l'avortement d'un fœtus féminin); dans ce cas, il s'agit plutôt d'une objection de conscience. Dickens ne traite pas de la sélection pour le sexe fœtal mais plutôt du « diagnostic prénatal non-effractif » plus généralement. Selon l'article 24 de son *Code de déontologie*, le médecin doit « informer son patient de ses convictions personnelles qui peuvent l'empêcher de lui recommander ou de lui fournir des services professionnels qui pourraient être appropriés, et l'aviser des conséquences possibles de l'absence de tels services professionnels. Le médecin doit alors offrir au patient de l'aider dans la recherche d'un autre médecin. » Bernard M. DICKENS., préc., note 124, page 183

<sup>214</sup> Id.

<sup>214</sup> Suzanne PHILIPS-NOOTENS, Pauline LESAGE-JARJOURA et Robert P. KOURI, préc., note 108, par. 208

<sup>215</sup> Wybo DONDORP, Guido DE WERT, Yvonne BOMBARD *et al.*, préc., note 189

<sup>216</sup> Jean GEKAS. Sylvie LANGLOIS, Vardit RAVITSKY *et al.* *Non-invasive prenatal testing for fetal chromosome abnormalities : review of clinical and ethical issues.* 2016, The Applications of Clinical Genetics, 9, pages 15-26 (page 21)

<sup>217</sup> Rachel REBOUCHÉ, *Testing Sex.* 2014-15, University of Richmond Law Review, Vol 49 : 519 2014-2015.



### 2.3.1.1.1. Le droit à l'avortement au Canada

Depuis la décision *R. v. Morgentaler*,<sup>218</sup> l'avortement au Canada est décriminalisé. Selon Flood, les restrictions au droit à l'avortement antérieures ont été jugées une violation de l'article 7 de la *Charte canadienne des droits et libertés* précisément parce que les restrictions créées par la section 251 du *Code criminel* ont été jugées propices à la création d'un processus arbitraire et inéquitable dans l'accès à l'avortement.<sup>219</sup> Depuis, selon Flood, le Canada est le seul pays occidental à n'avoir aucune réglementation criminelle ou gouvernementale sur le droit à l'avortement : « Under the current Canadian law, a woman may have an abortion at any time, for any reason. »<sup>220</sup> Toutefois, chaque province, par son mécanisme de couverture des services d'avortement par le régime public, et par les réglementations provinciales diverses, peut affecter l'accès à l'avortement.<sup>221</sup>

En ce qui concerne la sélection pour le sexe fœtal, la *Loi sur la Procréation Assistée* fédérale l'interdit chez les embryons dans le cadre des techniques de reproduction assistée (à l'exception des situations avec une pathologie récessive liée au chromosome X). La *Loi sur la Procréation Assistée* affirme :

« 5 (1) Nul ne peut, sciemment : (...) »

e) dans l'intention de créer un être humain, accomplir un acte ou fournir, prescrire ou administrer quelque chose pour obtenir — ou augmenter les chances d'obtenir — un embryon d'un sexe déterminé ou pour identifier le sexe d'un embryon in vitro, sauf pour prévenir, diagnostiquer ou traiter des maladies ou des anomalies liées au sexe; »<sup>222</sup>

Ainsi, la sélection de l'embryon pour le sexe fœtal est interdite, mais l'interruption de la grossesse pour sexe fœtal ne bénéficie pas de telle réglementation. Quoique des données médicales suggèrent que des avortements sélectifs de fœtus féminins au Canada se produisent, et surtout dans certains groupes ethniques, ces données ne sont d'aucune applicabilité en pratique : il serait discriminatoire en vertu des *Chartes* de refuser un

<sup>218</sup> R. c. Morgentaler, [1988] 1 RCS 30, 1988 CanLII 90 (CSC)

<sup>219</sup> Erin NELSON, « Chapter 7: Regulating Reproduction », dans *Canadian Health Law and Policy*, Fourth edition. DOWNIE J, CAULFIELD T AND FLOOD CM, Eds. 2011, (pages 295-340), page 297

<sup>220</sup> Id., page 298

<sup>221</sup> Id.

<sup>222</sup> *Loi sur la procréation assistée*, LC 2004, c 2, en ligne: <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/A-13.4/page-1.html>

dépistage de sexe fœtal chez une patiente en raison de son origine ethnique et de le permettre à d'autres.<sup>223</sup> La problématique demeure donc entière.

La professeure Rebouché a compilé une analyse historique de la situation juridique aux États-Unis, en lien avec la sélection pour le sexe fœtal, et la manière que le NIPS vient relancer le débat. Elle synthétise un panorama complexe d'enjeux sociaux et légaux (l'avortement; les droits des femmes; l'approche législative et les recours constitutionnels; le droit comparé international; *et al.*) pour conclure que l'enjeu crucial du dépistage du sexe fœtal par NIPS se trouve éclipsé par le débat plus global et hautement polarisé du droit à l'avortement. Elle propose un changement dans l'argumentaire des défenseurs des droits reproductifs ; elle les invite à scinder leur argumentaire en deux questions :

« Abortion politics promise to monopolize debates about regulating genetic testing for sex or for any other fetal characteristic.<sup>331</sup>. (...) In regard to sex selection, this article does not offer a regulatory answer. (...) NIPT's wider introduction suggests that abortion opponents need to find common strategies with the medical professionals that shape prenatal testing practices.

As noted, professional societies (...) hesitate to ban sex determination because of concerns about patient autonomy, believing that a patient should have a right to learn information about her pregnancy. At the same time however, professional organisations are skeptical about the use of NIPT for fetal characteristics like sex. Reproductive rights advocates express a similar position : they too are committed to women's rights to autonomy, but worry about the ethics of prenatal sex determination. Perhaps abortion supporters should stop contesting sex selection ban which is distinct from accepting or supporting bans, and direct some of their energies to the daily management of testing and options counseling. »<sup>224</sup>

Le dépistage du sexe fœtal par NIPS met donc en évidence un conflit entre plusieurs droits et obligations. Entériné par *McInerney c. McDonald*, il y a le droit de la femme à l'information sur sa grossesse; il y a le droit de la femme à l'avortement confirmé par *R. c. Morgentaler* ; il y a le devoir déontologique du médecin de ne prescrire que des analyses qui sont médicalement justifiées; puis il y a la notion d'équité des sexes entérinés

<sup>223</sup> Charte canadienne des droits et libertés, art. 15(1); Charte des droits et libertés de la personne, art 10

<sup>224</sup> Rachel REBOUCHÉ, préc., note 217.

dans les *Chartes* et défendues par les positions professionnelles de la SOGC et la *Loi sur la Reproduction Assistée* (qui ne s'applique qu'à l'embryon conçu mais non-implanté).

Lorsque Thiele et Leier ont soulevé la problématique de la sélection pour le sexe fœtal déterminé par échographie en 2010, ils proposaient de contourner le dilemme, donc « d'observer les organes génitaux fœtaux » sans dénoter le sexe fœtal dans le rapport échographique.<sup>225</sup> Ainsi, ils envisagent de dissocier le motif médical de l'examen radiologique (détecter des anomalies des organes génitaux) de l'intérêt social (connaître le sexe fœtal) et de contourner de ce fait l'obligation de divulguer cette information. Nous jugeons qu'en pratique une telle conduite serait intenable en échographie. Toutefois, dans le cas du NIPS, la dissociation du dépistage des chromosomes sexuels du motif médical de l'analyse est tout à fait praticable : il s'agit de l'analyse d'un tout autre chromosome qui pourrait simplement ne pas être prescrit.

L'autonomie et le « droit » d'une patiente d'exiger un dépistage du sexe fœtal pourrait se heurter au devoir déontologique du médecin de ne prescrire que ce qui est médicalement indiqué. Là est toute la problématique que crée la possibilité d'achat de tests commerciaux nécessitant ordonnance médicale. Elle intègre un comportement de consommateur à la relation médecin-patient. Ceci peut générer des tensions importantes. Une solution envisageable à cette impasse se trouve à l'article 24 du *Code de déontologie*, qui prévoit :

« Le médecin doit informer son patient de ses convictions personnelles qui peuvent l'empêcher de lui recommander ou de lui fournir des services professionnels qui pourraient être appropriés, et l'aviser des conséquences possibles de l'absence de tels services professionnels.

Le médecin doit alors offrir au patient de l'aider dans la recherche d'un autre médecin »

Malgré que dans le cas du médecin il ne s'agira pas nécessairement de convictions personnelles, mais plutôt de son avis professionnel qu'une offre ne soit pas « appropriée », cette stipulation du *Code de déontologie* peut permettre à la patiente sincèrement désireuse d'obtenir ce test de faire valoir son droit auprès d'un autre professionnel.

---

<sup>225</sup> Allison THIELE et Brendan LEIER, *Towards an Ethical Policy for the Prevention of Fetal Sex Selection in Canada*. 2010, JOGC Janvier 2010 (54-57); SOGC *Statement on gender selection*, SOGC Policy statement No198, 2007; SOGC/CAR, *Joint SOGC/CAR Policy Statement on Non-medical Use of Fetal Ultrasound*, Policy statement No304, 2014.

Même si elle demeure rare au Canada, nous croyons que le risque de sélection pour le sexe fœtal serait amoindri si le NIPS était intégré au processus de dépistage de la T21 et les patientes chez qui le NIPS était indiqué l'obtiendraient, gratuitement, au sein du public et bénéficieraient des avantages du test (dépister la T21) sans avoir à magasiner leur test au privé et donc se laisser influencer par l'option de dépister le sexe fœtal. L'exclusion du sexe fœtal des options offertes au public reflèterait les données scientifiques et les recommandations actuelles, et les risques éthiques de leur utilisation généralisée.

Certes, l'inclusion dans le panier de soins du NIPS n'éliminerait pas entièrement la problématique. Il demeure possible qu'une patiente déterminée obtienne à ses frais un deuxième NIPS au privé uniquement dans l'optique de connaître le sexe fœtal ou, comme c'est permis en Ontario, qu'elle paie le « frais additionnel » pour rajouter le sexe fœtal au NIPS payé par le public si elle a un GRE; mais encore, faudra-t-il que son médecin le lui prescrive. Par ailleurs, de tels tests de dépistage du sexe fœtal dans le sang maternel (de fiabilité absolument inconnue) peuvent être achetés directement sur internet *sans* aucune ordonnance.<sup>226</sup>

Au-delà du sexe fœtal, qui sera plus probablement demandé pour des motifs récréatifs, il est envisageable qu'éventuellement d'autres traits (potentiellement des traits « indésirables ») s'intègrent aux « options » qui seraient disponibles pour achat forfaitaire dans le NIPS. Ces traits pourraient paraître, à première vue, aussi inoffensifs que paraît le sexe fœtal aujourd'hui au Québec. Mais une potentielle pente glissante n'est pas à ignorer.

Notre analyse de cet enjeu social nous mène donc à se questionner sur les principes soutenant tout dépistage génétique prénatal et leurs enjeux sociaux, parfois insoupçonnés. La couverture d'un test par le système public a le pouvoir de donner une crédibilité à la bonne pratique, limitée et justifiée par des données médicales. La couverture par le public pourrait servir à véhiculer un message sur la teneur des informations génétiques qui

---

<sup>226</sup> Le test “Pink or Blue” se fait sur des gouttes de sang recueillies sur un papier buvard fourni avec la trousse du test <http://www.tellmepinkorblue.com/index.php> (accédé 12 août 2017). Le site précise qu'ils refusent des échantillons de l'Inde ou de la Chine ainsi que de deux états américains (New York et Maryland) qui ont légiféré sur des conditions strictes pour l'exécution de tests génétiques. Leur test serait disponible pour les clientes du Canada selon le site internet.

justifient un dépistage, conformément à des principes médicaux et éthiques qui reflètent les valeurs communes de notre société.

#### *2.3.1.2. Le dépistage des anomalies des chromosomes sexuels*

Un autre enjeu social est associé au dépistage des chromosomes sexuels existe. La détection des chromosomes sexuels fœtaux se fait de manière quantitative, tout comme le décompte des chromosomes 21, 18 et 13. Ainsi, un seul chromosome X et un seul chromosome Y suggèrent un fœtus masculin. Deux chromosomes X et aucun chromosome Y suggèrent un fœtus féminin. Or il existe plusieurs autres possibilités : il existe plusieurs anomalies des chromosomes sexuels (ACS).

En contraste avec les aneuploïdies des autosomes, les aneuploïdies des chromosomes sexuels, de manière générale, ne confèrent pas une maladie dont le profil de sévérité s'apparente à celui de la T21, et ne remplissent pas nécessairement les critères de Wilson et Jungner.<sup>227</sup> Pour alléger le texte, un résumé de ces pathologies figure en annexe.<sup>228</sup> Elles existent souvent en mosaïcisme fœto-placentaire et donc peuvent être présents dans le tissu placentaire (d'où est issu l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel) avec ou sans présence chez le fœtus. Ainsi, une ACS au NIPS est une suspicion précoce et non-confirmée, d'une anomalie chromosomique au phénotype variable. Les ACS ne seraient pas des candidates à un dépistage populationnel selon les critères de Wilson et Jungner. Certains NIPS permettent de dépister les anomalies des chromosomes sexuels, sur prescription du médecin.

##### *2.3.1.2.1. Le dépistage v. le diagnostic d'une anomalie des chromosomes sexuels*

Depuis longtemps, les médecins généticiens considèrent la plupart des ACS découvertes en période anténatale comme des trouvailles fortuites. Elles sont régulièrement découvertes incidemment, sur les amniocentèses faites pour d'autres indications, par exemple une recherche d'une maladie génétique familiale ou un risque de T21. Mais lorsqu'elles sont suspectées sur un NIPS, ces dépistages d'ACS surviennent une étape plus tôt : avant l'amniocentèse. La trouvaille pourrait, pour les patientes inquiétées par une

---

<sup>227</sup> Voir Annexe B – Les critères de dépistage selon Wilson et Jungner.

<sup>228</sup> Voir Annexe J – Les anomalies des chromosomes sexuels

possibilité « d'anomalie », mener à une demande d'amniocentèse pour statuer sur la présence ou non de cette anomalie dont l'impact sur la santé est souvent léger ou du ressort de l'avenir de l'enfant à naître (ex. grande taille et infertilité en 47,XXY). Malgré leur fréquence élevée dans la population générale, vue la performance de dépistage moindre du NIPS pour les chromosomes sexuels, la PPV d'un dépistage d'ACS par NIPS est faible et son utilité clinique demeure limitée.<sup>229</sup> Le dépistage pour des ACS par NIPS risque d'augmenter le nombre d'amniocentèses demandées ou effectuées chez des patientes ayant paradoxalement... un risque de T21 faible! De ce fait, des pertes fœtales iatrogéniques pourraient survenir chez ces patientes.

#### 2.3.1.2.2. Le conseil génétique prénatal pour une anomalie des chromosomes sexuels

La possibilité qu'une patiente demande une interruption d'une grossesse ayant une ACS, à l'instar de la sélection pour le sexe fœtal, génère un certain malaise éthique mais n'est pas une pratique interdite au Canada. La décision nécessite un consentement libre et éclairé. Or, l'information juste qui est requise pour telle décision est souvent donnée par le médecin généticien mais après l'annonce, par le médecin prescripteur initial, d'une « anomalie » au NIPS. Le conseil génétique dans ces circonstances, où ce résultat n'était aucunement attendu *a priori* (« nous voulions juste savoir si c'était un garçon ou une fille... ») et pour lequel le conseil génétique est rempli de nuances est très complexe. Il est particulièrement difficile de reculer sur l'anxiété qu'a généré un résultat « anormal » à la femme enceinte, en attente de son rendez-vous en génétique. Il est difficile de rectifier des renseignements (par exemple obtenus sur internet) qui peuvent être désuets ou erronés. Il peut être troublant d'informer que le résultat « anormal » aurait pu, en théorie, ne jamais être suspecté chez l'enfant à naître (ex. 47,XXX ou 47,XYY) ou du moins, rarement avant la préadolescence ou même l'âge adulte (ex. infertilité masculine, 47,XXY). Ce résultat inattendu du NIPS fait désormais partie de son vécu de grossesse et selon la suite ou non de la grossesse, de l'histoire médicale de son enfant à naître. Le stress parental peut être important et persistant.

Dès sa naissance, l'enfant aura été privé d'un certain droit : celui de ne pas savoir qu'il avait une ACS. Des enjeux éthiques s'ajoutent alors au tableau : quand et comment

---

<sup>229</sup> Voir Annexe K – Le dépistage prénatal des anomalies des chromosomes sexuels, pour un résumé des enjeux.

annoncer à l'enfant qu'il a une ACS? Comment éviter sa stigmatisation tout en assurant le bon encadrement de sa condition, par exemple avec un suivi en endocrinologie pour son développement pubertaire ? Comment assurer une bonne prise en charge d'un trouble d'apprentissage – qui pourrait être un peu plus probable chez lui mais qui ne diffère pas du trouble d'apprentissage d'un autre enfant – sans divulguer son ACS à la commission scolaire à qui l'on doit justifier le coût d'une évaluation particulière par un code diagnostique ? En plus d'être hautement variables, les ACS touchent souvent deux aspects qui sont délicats en conseil génétique prénatal : le neuro-développement et le développement sexuel futur de l'enfant à naître. Ces deux aspects ouvrent à une discussion encore plus large : quelles différences génétiques notre société est-elle prête à accepter ou à médicaliser, et pourquoi ? <sup>230</sup>

Suite à un conseil génétique exhaustif, la patiente déterminera si elle veut un diagnostic effractif pour préciser le risque que son enfant ait l'ACS suspectée. Dès lors, le risque auquel elle expose la grossesse est *entièrement iatrogénique*. Une amniocentèse pour « rechercher » un syndrome de Klinefelter n'est pas indiquée, car cette condition n'est pas l'objet d'un dépistage ; mais dans telles circonstances, les médecins sont appelés à confirmer ou infirmer un résultat de dépistage. Suite à une confirmation prénatale du diagnostic d'ACS, si une patiente pleinement informée décide d'interrompre une grossesse pour syndrome de Klinefelter, elle a « droit » à l'interruption, mais dans le cadre d'une pathologie qui, à priori, n'était pas suffisamment sévère pour un dépistage au niveau de la population générale.<sup>231</sup> Outre les conséquences éthiques, les conséquences sociales

---

<sup>230</sup> Pour un exemple, voir ORPHANET, *Femmes 47,XXX* en ligne :

<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/TriploX-FRfrPub1231.pdf> . Ce document destiné aux parents et patients avec le syndrome 47,XXX détaillé adresse notamment la générale normalité des filles 47,XXX et surtout fait état des enjeux de stress parental à la découverte prénatale, aux enjeux de quand et comment divulguer ce renseignement à la fille, dont la connaissance peut précéder sa naissance, et au risque de stigmatisation (souvent injustifiée) chez elle.

<sup>231</sup> Les taux d'IMG pour une ACS sont très variables selon la condition dépistée, selon le pays étudié, et représente une situation sociale et clinique complexe. De la perspective de la génétique médicale, un conseil génétique avec de l'information juste et équilibrée est requise et peut diminuer les taux de demande d'IMG pour les ACS. Par exemple, une étude française a démontré qu'un conseil génétique multidisciplinaire considérablement réduit le nombre d'IMG demandées pour des fœtus féminins atteints du syndrome de Turner découverts de manière fortuite au 2<sup>e</sup> trimestre. Voir N. GRUCHY, F. VIALARD, E. BLONDEEL ET AL. *Pregnancy outcomes of prenatally diagnosed Turner syndrome: a French multicenter retrospective study including a series of 975 cases*, 2014, *Prenatal Diagnosis*, 34, 1133-1138.

de telles interruptions de grossesses pour des motifs qui relèvent autant de la différences que de la maladie portent à réflexion.

Même si les enfants nés de ces grossesses n'obtiennent que leur confirmation diagnostique qu'à la naissance, et ont ainsi pu éviter le risque iatrogénique de la perte fœtale, ils ne sont pas épargnés des risques de stigmatisation liés à cette information obtenue de manière fortuite par l'achat d'une fonctionnalité secondaire du NIPS. Par ailleurs, leur propre droit « de ne pas savoir » en aura souffert.<sup>232</sup>

#### 2.3.1.2.3. Le défi du conseil génétique post-test pour une anomalie des chromosomes sexuels

Les ACS comportent certes des caractéristiques cliniques qui sont bien connues des spécialistes concernés (médecins généticiens, pédiatres, endocrinologues, *et al.*). Mais malgré leur fréquence, les ACS ne sont pas toujours bien connues des médecins offrant les soins en périnatalité. Le dépistage d'une ACS sur NIPS peut être influencé par le terme « anomalie des chromosomes sexuels ». Ce terme pèse lourdement sur toute discussion. Lorsque les médecins prescrivent le dépistage des ACS il n'est pas clair si le consentement éclairé des patientes inclut la possibilité qu'outre découvrir si c'est un garçon ou une fille, la patiente pourrait apprendre que c'est une fille 47,XXX ou un garçon 47,XYY. Même s'ils font preuve de prudence et de réserve dans leur annonce du résultat et ne se prononcent au-delà de leurs connaissances sur l'ACS, les médecins en périnatalité doivent parler d'un résultat *anormal* au NIPS. Ils doivent effectuer une référence à un *spécialiste*. Ces événements sont hautement anxiogènes. Ceci rend plus complexe le conseil génétique objectif que devra faire le médecin généticien.

Le conseil génétique après qu'un NIPS ait dépisté un risque d'ACS met en relief l'importance de penser, en amont, aux conséquences possibles de l'élargissement du dépistage prénatal en fonction des capacités techniques du test utilisé. L'objectif du dépistage et du diagnostic prénatal génétique est de donner aux femmes enceintes des choix reproductifs face à un risque de maladies génétiques significatives.<sup>233</sup> Les critères

---

<sup>232</sup> L. ARBOUR, CANADIAN PAEDIATRIC SOCIETY, BIOETHICS COMMITTEE. *Guidelines for genetic testing of healthy children : A joint statement with the Canadian College of Medical Geneticists*, 2003 (reaffirmed 2017), *Paediatr Child Health* 2003;8(1):42-5

<sup>233</sup> Pour une analyse détaillée de l'impact potentiel sur le dépistage prénatal plus généralement, voir: Jean GEKAS, Sylvie LANGLOIS, Vardit RAVITSKY *et al.*, *préc.*, note 216



de Wilson et Jungner guident depuis longtemps le choix de maladies à dépister dans une population. L'innovation technologique a le potentiel de détrôner cet archétype privilégié purement car il serait « possible » de dépister d'autres conditions. Combiné à la « routinisation » de ce « simple » prélèvement sanguin, comme prédisent les auteurs précités, ceci s'avérerait incompatible avec une pratique éthique et socialement acceptable. Encore une fois il est ici question d'un consentement libre et éclairé : le médecin qui prescrit le dépistage des ACS doit expliquer à la patiente qu'il entreprend le risque de dépister une ACS dans toute sa complexité. Dans l'introduction rapide via le privé de ces « fonctionnalités secondaires » pour achat, le processus est problématique.

Nous soutenons que l'existence en marge du système public a le potentiel d'élargir l'utilisation du NIPS et les conséquences sociales et éthiques que nous décrivons. Notre opinion est appuyée par celle énoncée en 2015, dans une prise de position conjointe, par les *American Society of Human Genetics* et de la *European Society of Human Genetics*. Comme nous, ils appuient la vision que par sa couverture ou non, le système public peut exercer un effet modérateur sur l'expansion prématurée ou non-indiquée des fonctionnalités secondaires du NIPS et de ce fait appuyer une conduite qui reflète mieux les normes médicales et éthiques les plus élevées.

« (...)With improving screening technologies and decreasing costs of sequencing and analysis, it will become possible in the near future to significantly expand the scope of prenatal screening beyond common autosomal aneuploidies. Commercial providers have already begun expanding their tests to include sex-chromosomal abnormalities and microdeletions. However, multiple false positives may undermine the main achievement of NIPT in the context of prenatal screening: the significant reduction of the invasive testing rate. This document argues for a cautious expansion of the scope of prenatal screening to serious congenital and childhood disorders, only following sound validation studies and a comprehensive evaluation of all relevant aspects. A further core message of this document is that in countries where prenatal screening is offered as a public health programme, governments and public health authorities should adopt an active role to ensure the responsible innovation of prenatal screening on the basis of ethical principles. Crucial elements are the quality of the screening process as a whole (including non-laboratory aspects such as information and counseling), education of professionals, systematic evaluation of all aspects of prenatal screening, development of better evaluation tools in the light of the aim of the practice, accountability to all stakeholders including children born from screened pregnancies and

persons living with the conditions targeted in prenatal screening and promotion of equity of access. »<sup>234</sup> (nous soulignons)

### 2.3.2. L'interrelation des réseaux public et privé dans le dépistage prénatal

La disponibilité du NIPS au privé risque paradoxalement d'ajouter à la charge de travail du réseau public, comme l'illustre ce besoin de conseil génétique post-test exhaustif pour un dépistage d'ACS qui n'eut été identifié au PQDPT21. Par ailleurs, un possible effet « coupe-file » existe, par exemple lorsqu'une patiente ayant eu un NIPS en première intention accède au diagnostic prénatal invasif dès le premier trimestre. Ainsi, le réseau public subit l'impact de l'expansion de l'offre de soins au privé,<sup>235</sup> quoique certains auteurs soulignent qu'il est moins coûteux en frais qu'en principe, notant les coûts moraux d'une atteinte à l'équité dans l'accès.<sup>236</sup>

<sup>234</sup> Voir Wybo DONDORP, Guido DE WERT, Yvonne BOMBARD *et al.*, préc., note 189

<sup>235</sup> Le NIPS fait l'objet d'un module dans le curriculum d'autoapprentissage en-ligne pour développement professionnel du *Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada*, dans le module de la bioéthique. L'accès au NIPS en premier trimestre par la patiente à risque faible a été comparé à l'effet « coupe-file » du patient qui obtient une imagerie médicale au privé puis accède, avec un résultat anormal, plus rapidement à une évaluation et prise en charge au sein du réseau public. L'impact du NIPS sur le temps alloué par le médecin du réseau public et les retards occasionnés pour d'autres patientes y est aussi abordé. Les auteurs résument qu'ils y voient, pour le médecin : « un potentiel de responsabilités et de priorités contradictoires. Il y a la responsabilité à l'égard de la patiente devant vous, qui a des questions et souhaite parler d'un test qu'elle peut payer personnellement, dont elle bénéficierait grandement. Il y a la responsabilité envers les autres patientes que vous verrez au cours de cette journée, et qui devront probablement attendre plus longtemps pour leur consultation si vous vous attardez à discuter du TPNI avec une ou plusieurs patientes. Il y a la responsabilité envers vos patientes actuelles ou potentielles qui pourraient profiter des avantages d'un TPNI, mais qui n'ont pas les moyens de le payer. Il y a la responsabilité d'agir en tant que promoteur de la santé pour contribuer à la santé de vos patientes et de la collectivité en déployant des efforts pour changer les pratiques ou les politiques<sup>16</sup>. Il y a la responsabilité d'agir comme gestionnaire pour répartir équitablement des ressources de soins de santé limitées.<sup>16</sup> ». Voir : COLLÈGE ROYAL DES MÉDECINS ET CHIRURGIENS DU CANADA, « Section 4.3.4. Les tests prénatals [sic] non-invasifs », en ligne : <http://www.royalcollege.ca/rcsite/bioethics/cases/section-4/non-invasive-prenatal-testing-f> ». Voir aussi l'article des mêmes auteurs : Meredith VANSTONE, Carol KING, Barbra De VRIJER *et al.* *Non-Invasive Prenatal Testing : Ethics and Policy Considerations*, 2014, JOGC Juin 2014 : 515-526.

<sup>236</sup> Paradoxalement, dans cet article dont est issu le module de formation du CRMCC, les mêmes auteurs qui illustrent l'impact sur la gestion des ressources humaines et matérielles du public, écrivent : « We are not arguing that private access to NIPT results in a higher burden on the health care system. In fact, economic and other analyses show that this is not necessarily the case; (...) Rather, we argue that if NIPT is an important and beneficial technology, it should be available to all patients. Additionally, privately procured NIPT should not be used to facilitate preferential access to publicly funded services that are not available without NIPT. For instance, NIPT may facilitate preferential access in the form of longer counselling sessions or pregnancy termination at an earlier gestational age (...) » Certes, l'exemple des dépistages fortuits d'ACS illustre la création d'un « nouveau besoin » pour le système de santé public. Meredith VANSTONE, Carol KING, Barbra De VRIJER *et al.* préc., note 235, page 519

Dans le cas du NIPS, le médecin qui exerce au sein du réseau public intègre à sa pratique le devoir de renseigner ses patientes sur un test disponible uniquement au privé, au coût de prolonger ses consultations. Certes, les entreprises ont investi énormément dans le développement et la mise en marché du test, mais leur investissement auprès de la population n'est qu'au niveau de la vente du test. Ils sont désengagés de tous les autres coûts cliniques associés à leur utilisation, notamment le conseil génétique pré-test et post-test.

Généralement, en raison de la complexité de sa matière, l'investissement de ressources humaines pour le conseil génétique est significatif. Notons qu'au Québec, environ 35 médecin généticiens<sup>237</sup> et un nombre similaire de conseillères en génétique<sup>238</sup> sont en pratique. Quoiqu'ils se fassent un devoir de répondre rapidement à la demande de la population obstétricale, une augmentation de la demande peut influencer l'offre de service en génétique médicale dans le réseau public plus globalement (ex. services en génétique pédiatrique). Mais plutôt que d'analyser ici les coûts matériels du transfert d'une charge vers le public, sujet qui a grandement été étudié jusqu'à présent, nous voulons traiter d'un fardeau d'ordre plus abstrait : la polarisation entre les entités qui vendent les tests au privé et le médecin du réseau public qui doit *a posteriori*, gérer ses impacts, comme dans les exemples ci-haut.

#### 2.3.2.1. La vulnérabilité de la population ciblée

Nous sommes convaincus qu'à sa base la motivation des entreprises privées rejoint celle des médecins : soit d'offrir les meilleurs soins possibles aux patientes enceintes. Mais qu'est ce qui est « meilleur » pour la patiente? Est-ce qu'une patiente est une patiente-consommatrice ? Pour une femme enceinte sans facteurs de risques élevés, lorsqu'une alternative gratuite existe, comme le PQDPT21, la question se pose : qu'est-ce qui motive son achat d'un NIPS au privé ? Nous proposons comme hypothèse que la patiente

---

<sup>237</sup> Communication personnelle, Dre Anne-Marie Laberge, Présidente de l'Association des médecins généticiens du Québec.

<sup>238</sup> Communication personnelle, Mme Karyn Latour, Présidente de l'Association des conseillers et conseillères en génétique du Québec. Notons qu'un chiffre exact n'est pas connu le conseil génétique n'est pas constitué en Ordre Professionnel ; l'adhésion à l'association est sur une base volontaire.

à risque faible qui a opté d'investir une somme d'argent considérable dans un test au privé pourrait avoir une expectative de performance différente que celle d'un programme de dépistage gratuit. Si une dépense d'argent représente une valeur recherchée, dans le cas des tests prénataux, que représente-t-elle?

Il a été maintes fois expliqué que le dépistage prénatal de la T21 ne donne qu'une évaluation du risque de la T21. Après ce résultat, il reste de nombreuses situations qui peuvent, durant la grossesse, suggérer soit la T21 ou un autre problème génétique. La découverte d'une anomalie quelconque plus tard dans la grossesse génère évidemment de l'inquiétude pour toute patiente. Dans notre expérience, lorsqu'un possible problème génétique est évoqué en cours de grossesse, outre le choc, une autre réaction fréquente revient : la déception. Outre la détresse causée par l'anomalie détectée, il y a une déception envers la réassurance qu'avait offert le dépistage de la T21. Même les patientes qui avaient très bien compris la capacité limitée et ciblée d'un dépistage de la T21 expriment une certaine désolation, car le fait d'avoir eu un dépistage leur a offert une certaine « réassurance » contre ce risque « d'un » problème génétique.<sup>239</sup>

Encore une fois, une étude qualitative en bonne et due forme serait requise pour démontrer si cette expectative est différente selon le choix du test gratuit ou payant, mais nous exposons ici qu'il s'agit d'une question qui mérite d'être posée. Surtout si les fonctionnalités secondaires sont de plus en plus promues par les entreprises (ex. les syndromes rares de microdélétion), nous courons le risque qu'une offre croissante d'options dans le privé nourrisse ce besoin de réassurance des futurs parents (que leur enfant à naître n'aura « pas de problème génétique »). Nous n'accusons pas l'offre au privé d'être fausse ou trompeuse. Nous proposons par contre que l'offre d'un test « génétique » « nouveau » « innovant » et coûteux pourrait représenter aux yeux des consommatrices quelque chose de plus abstrait qu'un dépistage. En exemple, prenons les

---

<sup>239</sup> D'autres auteurs ont évoqué la réassurance comme une valeur identifiée par les consommateurs. Dans leur analyse des « conséquences » potentielles qui devraient être prises en considération dans l'analyse coût-bénéfice d'une innovation génétique, Giacomini *et al.* notent : « Where there is a high prevailing level of anxiety in a population, negative tests may be greatly valued for their reassurance effect. This, paradoxically can make a low positive 'hit' rate in genetic testing desirable from the patients' point of view if not always from a public health perspective. (...) » Voir : M GIACOMINI, F MILLER et BJ O'BRIEN, *Economic considerations for Health Insurance Coverage of Emerging Genetic Tests*, 2003, Community Genetics, 2003:6, 61-73.

commentaires d'une patiente citée dans un article récent du quotidien *La Presse* sur le sujet des tests prénataux. Le récit de la patiente illustre bien la perception que peuvent avoir les parents de ce qu'un test effectué en période prénatale procure:

« [Patiente V.G.], elle, a fait trois fausses couches avant sa grossesse actuelle, qui se déroule bien. « J'ai fait des tests au privé pour me rassurer, dit-elle. Ça a été tellement compliqué qu'on voulait s'assurer que le bébé était en bonne santé. »<sup>240</sup>

En fait, ces « tests au privé » ont fort probablement dépisté un risque faible de T21, T18 et T13. Ils n'avaient certainement pas la capacité d'« assurer » « que le bébé était en bonne santé. » Mais devant une grossesse précieuse pour ce couple ayant vécu la perte fœtale, devant la possibilité de faire « quelque chose de plus » que le test communément disponible, les futurs parents sont vulnérables dans leur désir de vouloir bien faire. Madame V.G. fût-elle plus rassurée par son « test au privé » qu'elle n'eut été par le PQDPT21 ? Son bref commentaire ne l'indique pas mais la question mérite d'être posée.

Si la grossesse et la responsabilité que ressentent les futures mères et pères de « bien faire » est ce qui rend ce groupe de la population vulnérable à l'approche commerciale, nous comptons illustrer dans cette ultime section, qu'elle peut également alimenter un manque de confiance envers le système de santé qui, à leur perception, ne leur fournirait pas tous les soins « médicalement requis » pendant une grossesse.

### 2.3.3. La confiance du public en son système de santé universel

Dans l'exemple du NIPS, le fait qu'il s'agisse d'un test « à la fine pointe technologique », qui n'est « pas couvert » par le système public lui confère-il une aura de supériorité dans l'esprit des patientes ? Affecte-t-elle l'estimation des patientes quant à la qualité du PQDPT21 ? Ces questions doivent être posées dans le cadre d'études scientifiques qualitatives.

---

<sup>240</sup> Alexandre VIGNEAULT, Le point sur les tests prénatals (sic), LaPresse, Montréal, 10 mai 2016 <http://www.lapresse.ca/vivre/dossiers/la-grossesse/201605/10/01-4979969-le-point-sur-les-tests-prenatals.php> accédé 12 août 2017.

Nous émettons l'hypothèse que la non-disponibilité du test au sein du réseau public pour les femmes à risque élevé a le potentiel de miner la confiance de ces femmes en la capacité du système de santé de fournir les soins médicalement requis pour le suivi d'une grossesse. Si un médecin émet sa recommandation d'un NIPS à une patiente qui ne peut s'en prévaloir, le sentiment de vulnérabilité face au risque de la perte fœtale iatrogénique est-il magnifié? Se sent-elle assujettie à un risque qu'une autre mieux nantie, elle, a pu éviter?

L'actualité et les médias exposent régulièrement une image négative des limitations de notre système de santé universel. Les délais d'attente et le manque de ressources du système de santé font l'objet de beaucoup de médiatisation. Nous soutenons que la relation patient-médecin est affectée lorsque la patiente, détentrice du droit à l'information, apprend qu'un NIPS existe et lui est recommandé par son médecin, mais la même patiente n'a pas un « droit » à ce soin. Tout comme la confiance qu'elle doit avoir en le bien-fondé de la recommandation de son médecin, la patiente doit avoir confiance et en la capacité du système de lui fournir les soins médicalement requis pour sa grossesse.

Ce syllogisme peut paraître utopique : tout système de santé public à payeur unique se heurte à des limites, et notamment en ce qui a trait à l'innovation coûteuse. La Cour suprême du Canada a maintenu que les *Chartes* ne confèrent pas un droit positif aux soins de santé exhaustifs.<sup>241</sup> Nous vivons au Québec avec ces limites dans de nombreux domaines en santé; néanmoins, nous proposons qu'il faut avoir un égard particulier à tels enjeux durant la provision de soins de périnatalité.

### 2.3.3.1. La particularité des soins de périnatalité

Nous attribuons une importance particulière à l'équité des soins en matière de périnatalité. Les interventions visant la santé de la mère et de l'enfant à naître vont directement au cœur des soucis sociétaux d'égalité des chances, un souci porteur d'optimisme collectif.

---

<sup>241</sup> L'avantage recherché — le financement de tous les services médicalement requis — n'est pas prévu par la loi. La Loi canadienne sur la santé et les dispositions provinciales pertinentes ne garantissent pas à tout Canadien le financement de tout traitement médicalement requis. Seuls sont prévus le financement des services essentiels fournis par un médecin et, au gré de la province, le financement total ou partiel des services non essentiels, (...) *Auton (Guardian ad litem of) v. British Columbia (Attorney General)*, [2004] 3 SCR 657, 2004 SCC 78

La Politique de périnatalité 2008-2018 du MSSS témoigne de cette vision, soit que les services périnataux « (...) garantissent à la société que ses futurs membres recevront le meilleur accueil, en toute équité. »<sup>242</sup> Plusieurs exemples témoignent de l'investissement de notre système de santé vers ce but d'équité : outre le PQDPT21, notons le Programme provincial OLO (aide alimentaire aux femmes enceintes), offert aux femmes enceintes à faible revenu afin de prévenir des carences nutritionnelles qui affecteraient la santé de l'enfant à naître<sup>243</sup> et la couverture au niveau Fédéral des soins de périnatalité via le *Programme Fédéral de Santé Intérimaire* pour les femmes qui ne sont pas éligibles à une couverture d'assurance santé-provinciale.<sup>244</sup>

De plus, rappelons que la grossesse concerne par définition une population jeune qui consomme typiquement moins de soins de santé en raison de leur âge. Pour ce groupe de la société, il serait imprudent d'inculquer l'impression que l'offre du privé compense pour des manquements du public. Leur consommation de soins de santé ne va qu'augmenter avec l'âge. Si le privé gagne une aura de supériorité par son association à l'innovation, à la fine pointe technologique, voire ce que le réseau public leur recommande sans pouvoir l'offrir, la porte s'ouvre vers une pente glissante quant à leur confiance en notre système.

Outre la recommandation d'un médecin à sa patiente spécifique, il faut aussi considérer l'impact qu'a la médiatisation de l'innovation et de la promotion directement aux consommatrices dans notre société. Durant une période intérimaire, l'enthousiasme médiatique au sujet d'une innovation peut jouer lui-même le rôle de publicité; la prudence scientifique peut être perdue dans ces vecteurs non-médicaux. Le bouche-à-oreille peut mener à une mauvaise interprétation de l'utilité du test. La femme enceinte est typiquement proactive dans la prise en charge de sa santé et du suivi de sa grossesse, et bombardée d'outils informationnels traditionnels (dépliants dans le bureau du médecin,

---

<sup>242</sup> MSSS, *Politique de périnatalité 2008-2018 : un projet porteur de vie*, Québec, 2008; (page 133)

En ligne : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2008/08-918-01.pdf>

<sup>243</sup> SERVICES QUÉBEC – CITOYENS « Programme OLO (aide alimentaire aux femmes enceintes) » [http://www4.gouv.qc.ca/FR/Portail/Citoyens/Evenements/DevenirParent/Pages/progr\\_olo\\_fem\\_encent.aspx](http://www4.gouv.qc.ca/FR/Portail/Citoyens/Evenements/DevenirParent/Pages/progr_olo_fem_encent.aspx) accédé 12 août 2017.

<sup>244</sup> « Le Programme fédéral de santé intérimaire (PFSI) offre une couverture de soins de santé limitée et temporaire aux réfugiés réinstallés, aux demandeurs d'asile, aux demandeurs d'asile déboutés et à d'autres personnes qui ne sont pas admissibles à l'assurance maladie provinciale ou territoriale. » en ligne : <http://www.cic.gc.ca/francais/ministere/lois-politiques/pfsi.asp> , accede 12 août 2017.

livres sur la grossesse, etc.) et nouveau genre (médias sociaux, blogues, applications pour téléphones intelligents).<sup>245</sup> Les « conseils d'amis » pour les futures mamans ne manquent pas.

Heureusement, dans le cas des tests de dépistage, la patiente n'est pas une simple consommatrice de produits. Les tests de dépistage sont des soins de santé nécessitant une prescription médicale. Accéder à un soin de santé, d'un consentement libre et éclairé, nécessite une information juste et complète. Idéalement, celle-ci lui sera fournie par son médecin et sera libre de conflit d'intérêts. Nous avons illustré divers obstacles à ce processus dans le cas du NIPS issu du fait que cette innovation a été créée, testée et est promue par le privé et c'est par son biais qu'elle fait son entrée au Québec. C'est pour ces motifs que nous voyons des impératifs de formation, tant des professionnels de la santé que de la population pour contrer le syllogisme que « nouveau est meilleur que traditionnel », que « payant est meilleur que gratuit », que le « privé est à l'avance sur le public ». Il faut accepter que les tests génétiques soient par définition complexes, coûteux, et leur accorder le temps et l'attention requis. Il faut sensibiliser les femmes enceintes aux enjeux d'une offre de tests au privé de manière objective et factuelle, au même titre que les renseignements généraux véhiculés durant la grossesse. La grossesse constitue pour plusieurs femmes et leurs conjoints un point d'entrée au système de santé. L'expérience du suivi de grossesse devrait en être une qui inspire confiance en notre système de santé public et sa capacité d'offrir les soins requis par l'état de santé. Sinon, la vision du public et du privé risque de devenir teintée d'insinuations de supériorité et d'infériorité. Ceci peut être contré si l'on réussit à doter le processus d'ÉTS pour les innovations en génétique des

---

<sup>245</sup> Pour une discussion sur l'impact de la publicité des tests génétiques directement aux consommateurs dans un système de santé public, voir : Bryn WILLIAM-JONES, *Where There's a Web, There's a Way : Commercial Genetic Testing and the Internet*. Community Genetics, 2003 :6-46-57. Notamment, l'auteure anticipe que : « The capacity of the internet to promote the availability of private genetic test that are outside the control of the public health care system and oversight of health professionals means that the social harms and inequalities in access to services already associated with private purchase of health care [22,23] will be further exacerbated » (page 55). Par ailleurs, même les sources journalistiques, qui n'ont pas une fonction publicitaire, peuvent par leur couverture des innovations en matière de NIPS véhiculer un message démesurément optimiste. Voir la discussion dans : Kalina KAMENOVA, Vardit RAVITSKY, Spencer MCMULLIN et Timothy CAULFIELD, *Media portrayal of non-invasive prenatal testing: a missing ethical dimension* (2016), Journal of Science Communication 15(02), pages 1-19. Leur analyse a illustré un penchant très positif sur les bienfaits du NIPS, et peu de discussion sur les enjeux éthiques ou ses limitations.



moyens requis pour évaluer, encadrer et/ou adopter l'innovation au sein du réseau public dans des délais raisonnables.

### Résumé des enjeux sociaux

L'étude du cas du NIPS nous a permis d'illustrer nombreux enjeux important. Au niveau social, la simple capacité technique de tester plus de choses n'est pas gage du mérite médical de ce faire. Le risque associé à la connaissance de renseignements sur le fœtus (le sexe fœtal ou une anomalie des chromosomes sexuels) est réel, et doit susciter une sérieuse réflexion auprès des professionnels prescripteurs. Et cette dichotomie entre l'offre enthousiaste du privé pour le NIPS et la gestion par le public de ses retombées doit être vue comme une source potentielle de problématique sociétale qui peut miner la confiance en nos institutions.

Nous espérons avoir démontré que la réalité au Québec en 2017 démontre une grande interrelation entre les modèles médical, commercial et réglementaire décrits en 1997 par Annas. Nous proposons que notre système de santé a la capacité de renforcer la valeur du paradigme médical en l'appuyant de la couverture par le public suite à une ÉTS rigoureuse, soucieuse de l'éthique mais surtout suffisamment rapide pour démontrer l'engagement de notre système de santé tant à l'innovation qu'à son utilisation appropriée.

## CONCLUSION

Via l'étude du cas du NIPS, nous espérons avoir ajouté des éléments aux nombreux discours existants sur la place du privé dans l'offre de soins de santé au Québec. L'étude de cas du NIPS a été choisie car elle conceptualise bien le niveau de complexité des tests génétiques sur le marché privé et de leurs divers enjeux.

Cet essai a mis en évidence que des enjeux déontologiques, des considérations éthiques et des conséquences sociales sont intrinsèques à une innovation en génétique qui n'est, durant sa période intérimaire, qu'accessible à la population que par le biais du privé.

Pour illustrer que ces constats seraient généralisables, nous citons une récente directive clinique conjointe de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada et du Collège canadien des généticiens médicaux, intitulée « Opinion commune de la SOGC et du CCGM sur le dépistage génétique en contexte de procréation : Mise à jour à l'intention de l'ensemble des prestataires canadiens de soins de santé maternelle et de services en procréation, à l'ère des tests offerts directement aux consommateurs » (nous soulignons).<sup>246</sup> Tel que l'indique son titre, l'ère de la vente de tests nécessitant une prescription médicale directement aux consommateurs est bel et bien arrivée au Canada, et ce, en grande partie par la voie de notre État voisin du sud. Le dépistage prénatal de la T21 par NIPS a été une entrée en matière. L'opinion commune émise par ces deux sociétés savantes face à une série d'autres tests disponibles sur prescription médicale arrive à point, et démontre que les praticiens seront rapidement confrontés à l'expansion de cette réalité et demandent une guidance dans cette ère réellement nouvelle.

Force est de constater que le modèle de l'introduction de l'innovation dans la pratique est renversé : dorénavant, une pression pour l'intégration de l'innovation aura plusieurs points d'entrée. Tandis que les revues et les congrès de scientifiques se dotent de procédures et de codes de conduite pour tenter de contrer les conflits d'intérêt potentiels,

---

<sup>246</sup> R. Douglas WILSON, Isabelle DE BIE, Christine M. ARMOUR *et al.* *Opinion commune de la SOGC et du CCGM sur le dépistage génétique en contexte de procréation : Mise à jour à l'intention de l'ensemble des prestataires canadiens de soins de santé maternelle et de services en procréation, à l'ère des tests offerts directement aux consommateurs*, (2016), JOGC, Volume 38, Issue 8, Pages 763–787.e4

la pression de l'impératif technologique pourrait trouver d'autres alliés, notamment, les médias et les « consommateurs » de soins de santé directement...

Nous respectons au plus haut point l'important travail des organismes d'ÉTS. Nous convenons de la possibilité qu'une ÉTS puisse conclure en la non-couverture d'une innovation qui peut bien avoir un mérite médical pour des motifs qui pourraient être autant d'ordre scientifique qu'éthique, économique ou social. Nous reconnaissons que la rigueur requise à cette analyse exige du temps et des expertises multiples. Toutefois, dans le but de maximiser la confiance du public et des professionnels en les mérites de ce processus devant le rythme extraordinaire avec lequel l'innovation génétique arrive à nos portes, nous nous permettons d'énoncer l'importance de la célérité dans l'exécution de tâche de l'ÉTS dans le cas des innovations en génétique. L'ÉTS doit refléter la rapidité avec laquelle les progrès dans cette discipline deviennent présents dans la pratique et la société. Il sera crucial de pouvoir rapatrier les innovations scientifiques au mérite médical *au sein du réseau public*, assorti de lignes directrices claires, avec eu égard aux enjeux sociaux, éthiques et économiques et ce, dans des délais raisonnables, afin d'encourager leur intégration adéquate dans la provision des soins de santé au Québec.

## ANNEXES

## ANNEXE A - Glossaire

Terme	Réf
ADN (acide désoxyribonucléique) : Le produit chimique se trouvant dans le noyau d'une cellule. L'ADN contient les instructions génétiques pour fabriquer des organismes vivants. L'ADN est une longue molécule, habituellement assemblée en chromosomes. Elle encode l'information génétique sous la forme d'une double hélice, dont la cohésion est assurée par des liaisons entre les paires de bases.	GQ
Amniocentèse : Un test qui consiste à prendre un échantillon de liquide amniotique pour étudier les gènes ou les chromosomes d'un bébé qui n'est pas encore né (fœtus). Le fœtus baigne dans un liquide à l'intérieur de la matrice (utérus). Ce liquide (le liquide amniotique) contient quelques cellules provenant de la peau du fœtus. Une petite quantité de liquide est prélevée à l'aide d'une aiguille fine, à travers de la paroi de l'abdomen de la mère. Le liquide est envoyé au laboratoire pour l'analyser.	Orph
Aneuploïdie : Anomalie caractérisée par la présence, dans les cellules d'un individu, d'un nombre de chromosomes différent de celui normalement attendu. Le nombre de chromosomes peut être insuffisant ou en excès. Chez l'humain, le nombre normal de chromosomes est de 46.	GDT
Autosomes : Nous possédons 23 paires de chromosomes. Les paires 1 à 22 s'appellent autosomes et ont le même aspect chez les hommes et chez les femmes. La paire numéro 23 est différente chez l'homme et chez la femme. Elle est constituée des chromosomes sexuels.	Orph
Biopsie des villosités chorales ou du trophoblaste : test fait pendant la grossesse et qui consiste à prélever des cellules afin d'étudier les gènes ou les chromosomes d'un bébé pas encore né (fœtus) pour détecter certaines maladies spécifiques. Un petit nombre de cellules sont prélevées du placenta en développement et envoyées au laboratoire pour analyse.	Orph
Caryotype : Représentation photographique complète des chromosomes d'un individu. Le caryotype sert à rechercher des anomalies de nombre (aneuploïdies) ou de structure de ces chromosomes. Chez l'humain, il y a en tout 23 paires de chromosomes, soit 46 chromosomes au total.	PQDPT
Chromosomes : structures en forme de bâton qui peuvent être observées au microscope et qui contiennent les gènes. Le nombre normal de chromosomes humains est 46. Un lot de 23 chromosomes est hérité de notre mère et un autre lot de 23 chromosomes est hérité de notre père.	Orph
Chromosomes sexuels : Le chromosome X et le chromosome Y. Les chromosomes sexuels déterminent si une personne est de sexe féminin ou masculin. Les femmes ont deux chromosomes X. Les hommes ont un chromosome X et un chromosome Y.	Orph
Clarté nucale : Mesure échographique au 1er trimestre de l'espace sous-cutané situé entre la peau et la colonne cervicale du fœtus. La mesure de la clarté nucale peut servir de marqueur pour le dépistage d'anomalies congénitales : lorsqu'elle est égale ou supérieure à 3 mm ou lorsqu'elle est plus grande que le 95 <sup>e</sup> centile pour l'âge de	PQDPT

gestation, elle indique une probabilité augmentée de trisomie 21 ainsi que d'autres aneuploïdies et/ou malformations fœtales.	
Caryotype : description de la structure des chromosomes d'un individu, qui comprend le nombre de chromosomes, le type des chromosomes sexuels (XX ou XY) et toute variation de leur arrangement normal.	Orph
Cordocentèse : prélèvement percutané du sang fœtal dans le cordon ombilical.	SOGC
Fœtus : période pendant laquelle le bébé se développe depuis la fin de l'embryon jusqu'à la naissance, c'est-à-dire de la 9 <sup>ème</sup> semaine depuis la conception, jusqu'à la naissance.	Orph
Interruption médicale de grossesse : Avortement provoqué parce que la grossesse menace la santé de la mère ou parce que le fœtus a un problème de santé grave et incurable.	GDT
Mosaïcisme : Présence chez un même individu de deux ou plusieurs populations cellulaires différentes à la suite d'une anomalie survenue soit après la fécondation dans les premiers stades de division mitotique du zygote.	GDT
Phénotype : Les traits ou les caractéristiques observables d'un organisme (ex. : la couleur des cheveux, le poids, etc.) ou la présence ou l'absence d'une maladie. Les traits phénotypiques ne sont pas nécessairement génétiques.	GQ
Premier trimestre : Entre la 0-14 semaine depuis la première journée du dernier cycle menstruel	
Deuxième trimestre : 14 +1 jour à 28 semaines depuis la première journée du dernier cycle menstruel	
Troisième trimestre : 28+1 jour à 40 semaines depuis la première journée du dernier cycle menstruel ou à l'accouchement	
Trisomie : Existence, dans les cellules d'un organisme, d'un chromosome surnuméraire sur une paire de chromosomes homologues.	GDT
Maladie récessive liée à l'X : maladie génétique provoquée par la mutation(alteration) dans un gène sur le chromosome X.	GDT

Les définitions compilées dans ce glossaire sont tirées de :

(1) Glossaire du programme québécois de dépistage prénatal de la trisomie 21

En ligne : <http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/dépistage-prenatal/professionnels/index.php?Glossaire> (désigné PQDPT)

(2) Glossaire de Genome Québec

En ligne : <http://www.genomequebec.com/glossaire.html> (désigné GQ)

(3) SOGC, Interventions et techniques de diagnostic prénatal visant l'obtention d'un prélèvement fœtal à des fins diagnostiques : Risques et avantages pour la mère et le fœtus, directive clinique No 326, Juillet 2015.

En ligne : <https://sogc.org/wp-content/uploads/2015/06/gui326CPG1507F.pdf> (désigné SOGC)

- (4) Glossaire de génétique – Information pour les malades et leurs familles. (Modifié du glossaire original élaboré par London IDEAS Genetic Knowledge Park, United Kingdom. Traduction française: Orphanet Janvier 2007. Ce travail a été produit par EuroGentest, un Réseau d'Excellence financé par le contrat 512148 du plan FP6 de la Commission Européenne)  
En ligne : [http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/leaflets/pdf/french/Genetic\\_Glossary.pdf](http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/leaflets/pdf/french/Genetic_Glossary.pdf)  
(désigné *Orph*)
- (5) Le Grand Dictionnaire Terminologique de l'Office de la langue française du Québec  
En ligne : <http://granddictionnaire.com/> (désigné *GDT*)

## ANNEXE B - Les critères de dépistage selon Wilson et Jungner

Anne ANDERMANN *et al.* *Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years*, (2008). Bulletin of the World Health Organization, volume 86, No4.

### Box 1. **Wilson and Jungner classic screening criteria<sup>1</sup>**

1. The condition sought should be an important health problem.
2. There should be an accepted treatment for patients with recognized disease.
3. Facilities for diagnosis and treatment should be available.
4. There should be a recognizable latent or early symptomatic stage.
5. There should be a suitable test or examination.
6. The test should be acceptable to the population.
7. The natural history of the condition, including development from latent to declared disease, should be adequately understood.
8. There should be an agreed policy on whom to treat as patients.
9. The cost of case-finding (including diagnosis and treatment of patients diagnosed) should be economically balanced in relation to possible expenditure on medical care as a whole.
10. Case-finding should be a continuing process and not a “once and for all” project.

### Box 2. **Synthesis of emerging screening criteria proposed over the past 40 years**

- The screening programme should respond to a recognized need.
- The objectives of screening should be defined at the outset.
- There should be a defined target population.
- There should be scientific evidence of screening programme effectiveness.
- The programme should integrate education, testing, clinical services and programme management.
- There should be quality assurance, with mechanisms to minimize potential risks of screening.
- The programme should ensure informed choice, confidentiality and respect for autonomy.
- The programme should promote equity and access to screening for the entire target population.
- Programme evaluation should be planned from the outset.
- The overall benefits of screening should outweigh the harm.



## ANNEXE C - Termes relatifs à la performance d'un test de dépistage pour la trisomie 21

Faux négatif	Résultat du test de dépistage qui indique une probabilité faible, mais où le fœtus a la trisomie 21.
Faux positif	Résultat du test de dépistage qui indique une probabilité élevée, mais où le fœtus n'a pas la trisomie 21. Un résultat faux positif peut être une source d'anxiété et peut impliquer un recours à l'amniocentèse, qui comporte des risques de perte fœtale.
Seuil de probabilité :	Valeur à partir de laquelle on considère, lors du dépistage, que la probabilité de trisomie 21 est suffisamment élevée pour que l'on puisse offrir l'amniocentèse comme test diagnostique.
Spécificité	Proportion des cas qui n'ont pas la trisomie 21 où la grossesse est considérée avec une probabilité faible lors du dépistage.
Taux de détection :	Proportion des cas de trisomie 21 où la grossesse est considérée à probabilité élevée lors du dépistage. Cette proportion définit la capacité du test de dépistage à détecter les cas de trisomie 21.
Taux de faux positifs	Proportion des cas qui n'ont pas la trisomie 21, mais où la grossesse est considérée avec une probabilité élevée lors du dépistage.
Valeur prédictive négative	C'est la proportion des grossesses ayant un résultat de probabilité faible au test de dépistage, qui ont un fœtus sans la trisomie 21.
Valeur prédictive positive	C'est la proportion des grossesses ayant un résultat de probabilité élevée au test de dépistage, qui ont un fœtus avec la trisomie 21.

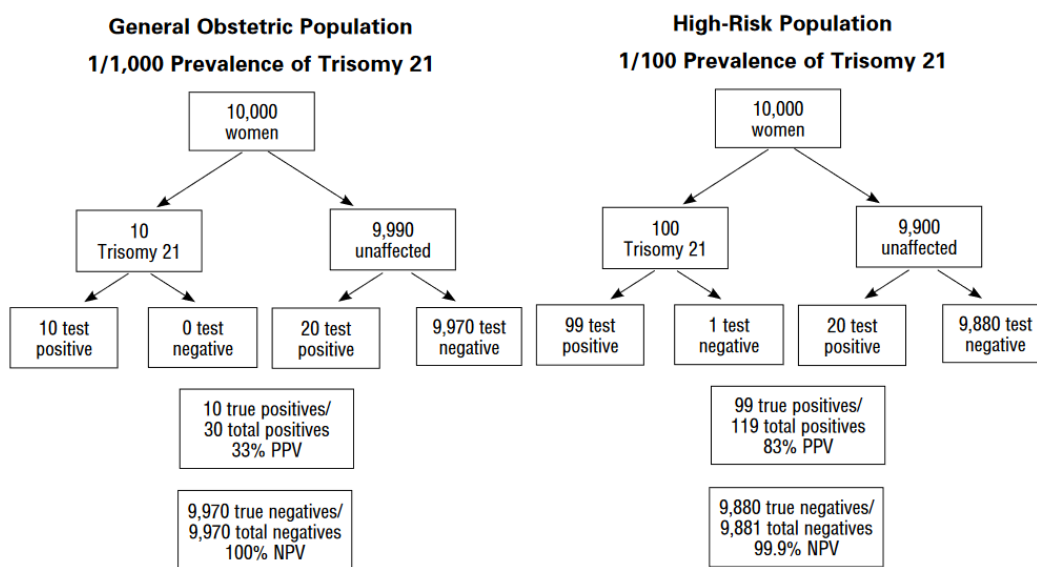
Définitions citées du glossaire du Programme québécois de dépistage de la T21

<http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/depistageprenatal/professionnels/index.php?Glossaire>

## ANNEXE D - La valeur positive prédictive selon la prévalence populationnelle

Illustration de la valeur positive prédictive d'un même test de dépistage selon la prévalence.

Population à risque faible de T21 (à gauche) et à risque élevé de T21 (à droite)



**Fig.1.** The importance of population prevalence on the predictive value for a screening test: an illustration with cell-free DNA. ↩

Abbreviations: NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value

*Image reproduite de:*

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS AND SOCIETY FOR MATERNAL MEDICINE, *Cell-free DNA Screening for Fetal Aneuploidy, Committee opinion #640*, 2015

## ANNEXE E - Programme québécois de dépistage prénatal de la trisomie 21 (PQDPT21)

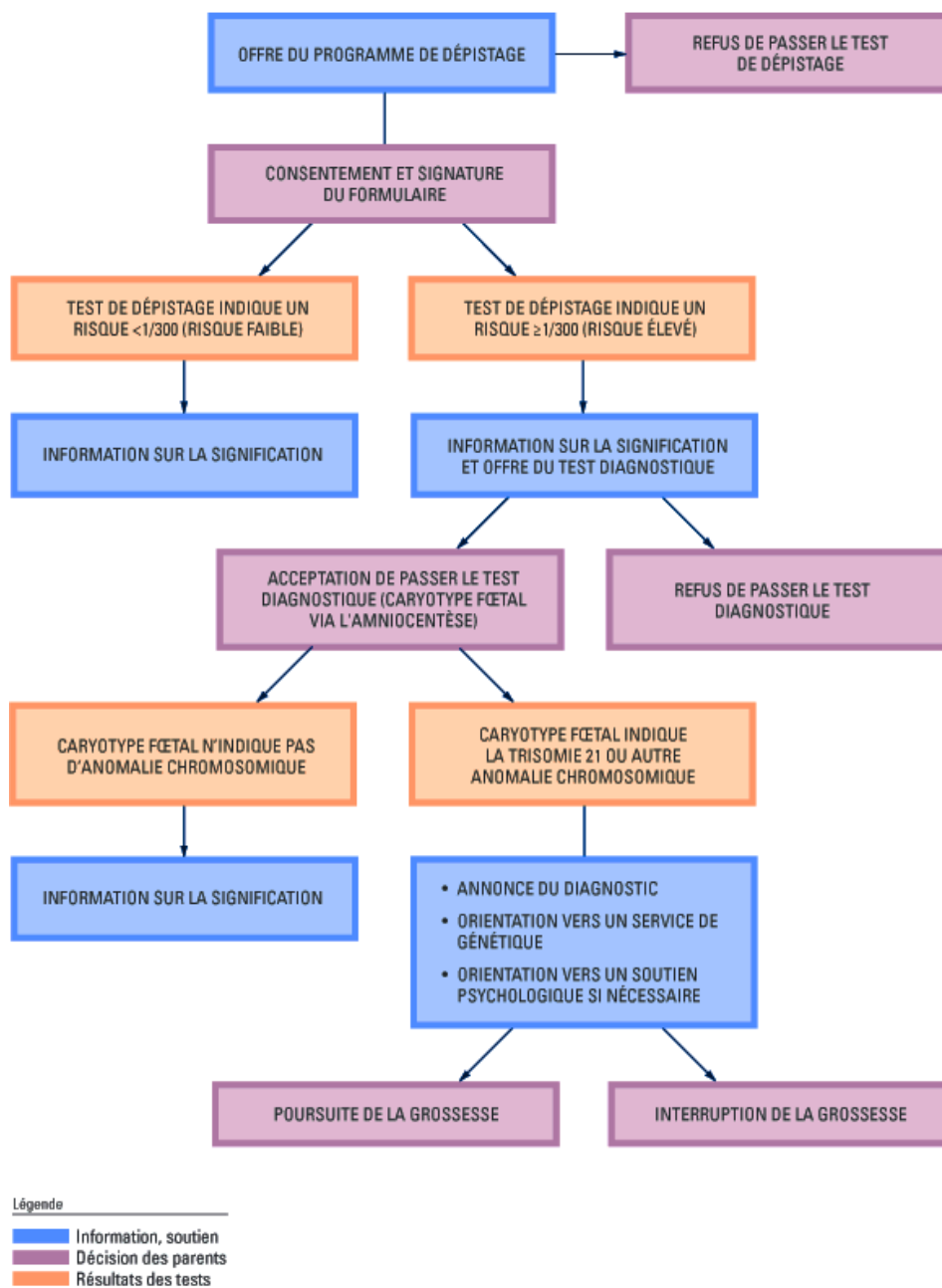
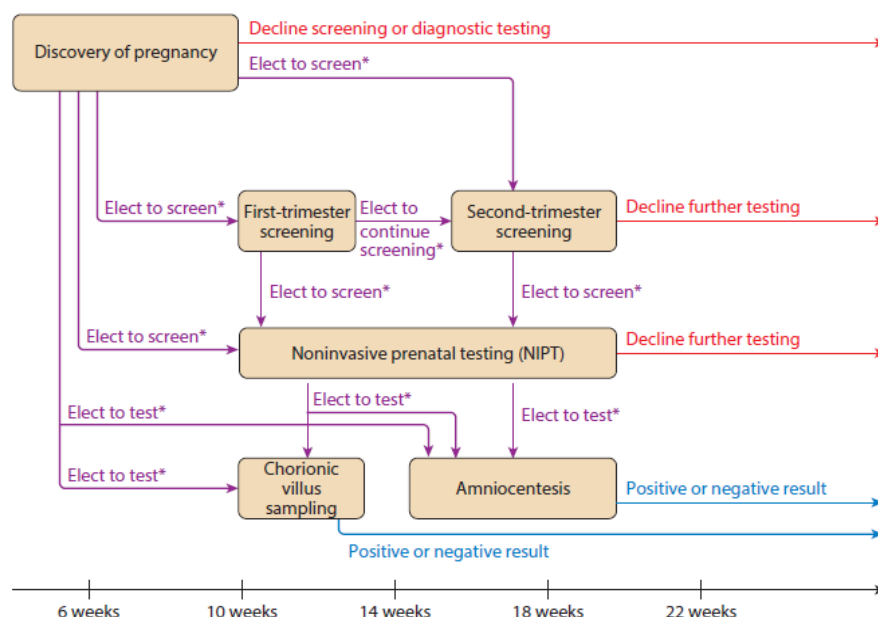


Image reproduite de:

<http://www.msos.gouv.qc.ca/sujets/santepub/depistage-prenatal/professionnels/index.php?etapes-du-depistage>

## ANNEXE F - Options de dépistage et diagnostic prénatal de la T21 : comparaison des options aux États-Unis et au Québec

### Options aux États-Unis



\* Patients may elect to screen or test for many reasons, including high-risk status.

**Figure 1**

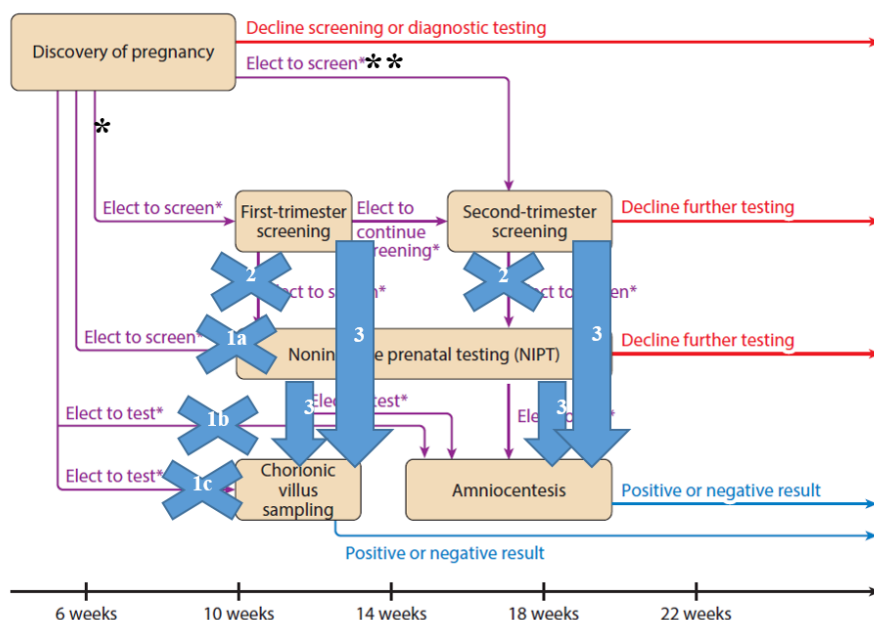
Prenatal screening and testing options. Following the discovery of pregnancy, a woman may elect to undergo (purple arrows) or decline (red arrows) prenatal screening and/or diagnostic testing. If she opts for screening/testing, then she is faced with a variety of decision pathways through which screening/testing can be performed, the choices of which will depend on the timing of the decision within the pregnancy, the woman's personal values, and other factors like cost and risk. Given the complexity of possible options available to pregnant women, it is important for providers to counsel women about all available options and the pros and cons of each in order to facilitate informed decision making. Screening options include the analysis of serum biochemical markers and ultrasound measurements during the first and/or second trimester as well as the sequencing of cell-free DNA in the maternal bloodstream (noninvasive prenatal genetic testing). Diagnostic testing options (amniocentesis or chorionic villus sampling) involve the use of karyotypes or chromosomal microarrays to produce or confirm a prenatal genetic diagnosis. The typical timing of different screening and testing options is presented; however, the actual timing of these options may vary in practice (e.g., amniocentesis may be performed in the third trimester). Adapted from Reference 8 with permission.

Annu. Rev. Genom. Hum. Genet. 2015.16:369-398. Downloaded from www.annualreviews.org  
Access provided by Universite de Montreal on 02/02/17. For personal use only.

Image reproduite de :

Mollie A. MINEAR, Stephanie ALESSI, Megan ALLYSE, *et al.* *Noninvasive Prenatal Genetic Testing: Current and Emerging Ethical, Legal, and Social Issues* (2015), Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 16:369–398

## Options au Québec

**Dépistage de première ligne :**

- \* Option disponible au sein du réseau public québécois (PQDPT21), avec ou sans mesure de la clarté nucale au sein du réseau public (selon disponibilités des établissements)
- \*\* Option disponible au sein du réseau public québécois (PQDPT21) lorsque le dépistage sérique intégré dès le premier trimestre n'est pas praticable (ex. découverte tardive de grossesse).
- 1a) Option non-disponible au sein du réseau public québécois. Option disponible au sein du réseau privé, aux frais de la patiente et sur prescription médicale.
- 1b) Option non-disponible au sein du réseau public québécois, sauf pour exceptions conférant à priori un risque élevé d'anomalie chromosomique (ex. antécédent personnel de fœtus ou enfant avec T21; âge maternel  $\geq 40$  ans.) Ex. de seuil de risque retenu, 1 :100.
- 1c) Option non-disponible au sein du réseau public québécois, sauf pour exceptions conférant à priori un risque très élevé d'anomalie chromosomique (ex. parent du fœtus porteur d'un réarrangement chromosomique associé à risque très élevé d'anomalie chromosomique, telle une translocation Robertsonnienne t(13;21)). Ex. de seuil de risque retenu, 1 :10.

**Dépistage de deuxième ligne :**

- 2) Option non-disponible au sein du réseau public québécois. Option disponible au sein du réseau privé, aux frais de la patiente et sur prescription médicale.

**Diagnostic invasif sur dépistage à risque élevé :**

- 3) Option disponible au sein du réseau public québécois lorsque le risque au dépistage de première ligne est élevé (Ex. de seuil de risque, 1 :300) ou lorsque le dépistage de deuxième ligne par NIPS suggère un risque élevé d'aneuploidie (T21 ou T18 ou T13).

Modifications d'une reproduction de : Mollie A. MINEAR, Stephanie ALESSI, Megan ALLYSE, *et al.*, (2015), à la lumière de :

- PQDT21, *Cadre de référence*, 2011;
- SOGC *Lignes directrices canadiennes sur le diagnostic prénatal*, 2001. J Obstet Gynaecol Can;23(7):625-34.
- SOGC *Committee Opinion, Current Status in Non-Invasive Prenatal Detection of Down Syndrome, Trisomy 18, and Trisomy 13 Using Cell-Free DNA in Maternal Plasma No. 287*, February 2013

## ANNEXE G - Le mosaïcisme foeto-placentaire

Illustration des diverses formes de mosaïcisme génétique; une « anomalie » génétique quelconque est représentée en noir, et la « normalité » génétique et représentée en blanc.

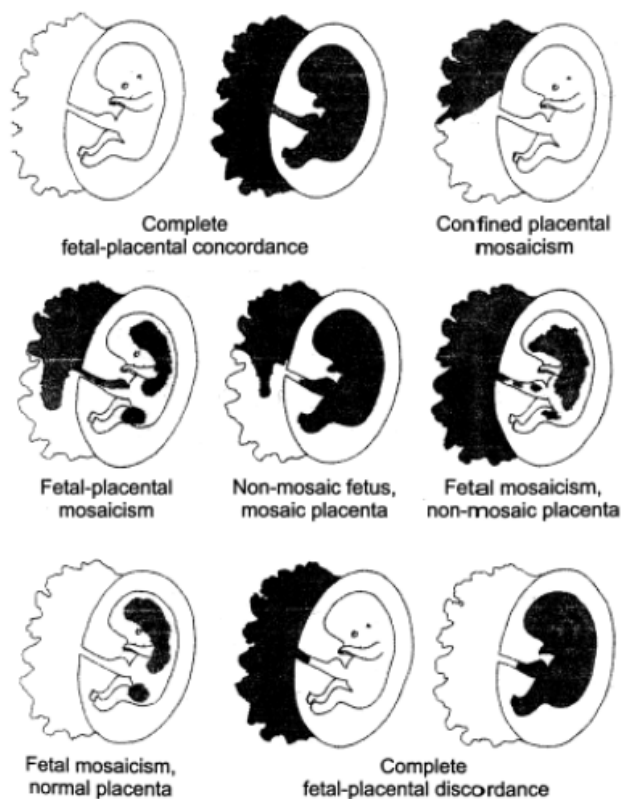


Image reproduite de: *Oxford desk Reference: Clinical Genetics*. Helen V FIRTH et Jane A HURST , Eds., Oxford University Press, 2005

## ANNEXE H - Tableau comparatif de tests NIPS offert par une clinique privée du Québec

	ADN FOETAL				BIOCHIMIQUE		
	NIFTY BG2	PANORAMA NATRA	HARMONY ARROSA	VERIFY ILLUMINA	COMBITEST PERKIN ELMER	OPTIMO OVO	PROGRAMME QUÉBECOS
TRISOMIE 21	99,65 % 1	99,9 % 2	> 99 % 3	100 % 4	95 % 6 avec clarté nucale	98 % 5 avec clarté nucale	85 % 7 avec clarté nucale
TRISOMIE 18	99,66 % 1	96,4 % 2	97,4 % 3	97,37 % 4	95 % 6 avec clarté nucale	DISPONIBLE 5	
TRISOMIE 13	99,98 % 1	99,9 % 2	93,8 % 3	87,5 % 4	95 % 6 avec clarté nucale	DISPONIBLE 5	
TRISOMIE 9	DISPONIBLE 1			DISPONIBLE 4			
TRISOMIE 16	DISPONIBLE 1			DISPONIBLE 4			
TRISOMIE 22	DISPONIBLE 1						
IDENTIFICATION DU SEXE	98 % 1	99,9 % 2	99 % 1	97,6 %-99,1 % 1			
MONOSOMIE X	> 99 % 1	92,9 % 2	91,7 % 1	90,3 % 4			
XXY	95 % 1	DISPONIBLE 2	DISPONIBLE 9	93 % 4			
XXX	95 % 1	DISPONIBLE 2	DISPONIBLE 9	93 % 4			
YYY	95 % 1	DISPONIBLE 2	DISPONIBLE 9	93 % 4			
5p - CRI DU CHAT	DISPONIBLE 1	DISPONIBLE (5) 2		DISPONIBLE			
1p36	DISPONIBLE 1	DISPONIBLE (5) 2		DISPONIBLE			
2q33.1	DISPONIBLE 1						
15q11.2 PRADER-WILLI/SYNDROME ANGELMAN	DISPONIBLE 1	93,8-99 % (5) 2		DISPONIBLE			
11q23- SYNDROME JACOBSON	DISPONIBLE 1						
10p14-p13- SYNDROME D'GEORGE	DISPONIBLE 1						
16p12	DISPONIBLE 1						
1q32.2 VAN DER WOUDE SYNDROME	DISPONIBLE 1						
JUMEAUX	99,12 % T21-T18-13 1		13 % test sans résultat 4	93,7 % T21 4	70 % 8 T21-T18 clarté nucale 4 semaines après réorgénie	Information non disponible	Information non disponible
RESORPTION FOETALE	< 8 SEMAINES 1 attendre 8 autres semaines		13 % test sans résultat 4	Information non disponible	Information non disponible	Information non disponible	Information non disponible
DON D'OVULE	OUI 1		OUI 4	OUI 4	Âge des donneuses, Date transfert et Prélevement d'ovule		
TAUX DE REPRISE (<3.5% ADN FOETAL)	0,07 % 1	5,4 % 2	2,0 % 4	1,4-2,7 % 4			
ECHOGRAPHIE DATATION	déterminer le nombre de placenta	PREFERABLE	Information non disponible	Information non disponible	Clarté nucale	Clarté nucale	Clarté nucale
NOMBRE DE SEMAINES DE GROSSESSE	10 semaines	9 semaines	10 semaines	10 semaines	11,3 à 13,6 semaines	11,4 à 13,6 semaines	1er Préf 10-13 sem. 2ème Préf 14-16 sem.
VALIDATION ETUDE CLINIQUE	146 958 patientes Plus grande étude clinique à ce jour 1	1194 cas anémiques (seule étude disponible) 2	22 000 patientes 4	5974 patientes 4	LibeCycle v 4.0 New markers Protocol, Perkin Elmer	Informations non disponibles	Informations non disponibles

1. Site Internet BG2 2. Site Internet Natra 3. Site Internet Harmony 4. Site Internet Illumina 5. Site Internet OVO 6. Validation Interne PROCREA FERTILITE 7. Programme québécois dépistage prénatal, documentation officielle 8. Journal de radiologie vol 83 9. NIFTY Comparison Advisor clinic Europe 10. Perkin Elmer

Révision effectuée 2016-10-28

<https://procrea.ca/wp-content/uploads/sites/8/2016/03/Comparaisons-d%C3%A9pistages-pr%C3%A9nataux-FRENCH.pdf>

Image reproduite de: site internet de *Procréa Fertilité*

En ligne: <https://procrea.ca/wp-content/uploads/sites/8/2016/03/Comparaisons-d%C3%A9pistages-pr%C3%A9nataux-FRENCH.pdf> (accédé 13 août 2017)

## ANNEXE I - Description des particularités du dépistage prénatal du syndrome de Turner (45,X)

*Cette description des particularités du dépistage prénatal du syndrome de Turner reflète notamment notre expérience clinique en tant que médecin généticien, les propos de discussions professionnels entre collègues et lors de congrès spécialisés, en plus des références citées en la matière.*

Si l'on considère les pertes fœtales très précoces (parfois avant l'identification de la grossesse), les fœtus avec syndrome de Turner (45,X) ont un taux de décès in utero estimé jusqu'à 99%; souvent ces grossesses ne sont même identifiées (ex. pertes fœtales spontanées précoces non-testées). L'histoire clinique d'un fœtus avec Turner connu très tôt en grossesse est donc très différent de celui qui est découvert après cette période critique dans le développement embryonnaire/foetal.

Les 2/3 du 1% des fœtus atteints qui survivront cette période critique auront un phénotype fœtal. Chez ceux-ci, le syndrome de Turner sera suspecté par des signes échographiques au premier (ex. clarté nucale augmentée) ou deuxième trimestre (ex. anomalie cardiaque, rénale, *et al.*). Dans ces cas, le diagnostic prénatal effractif sera indiqué (si désiré par la patiente) car d'autres pathologies peuvent expliquer ces signes échographiques (des diagnostics différentiels). Dans 1/3 des cas, le diagnostic ne pourra pas être suspecté durant la grossesse.

Le dépistage par NIPS peut augmenter de manière significative la suspicion clinique d'un syndrome de Turner mais n'est pas un test diagnostique pour le syndrome de Turner. Les recommandations actuelles sont qu'un diagnostic effractif doit confirmer *toute* anomalie chromosomique au NIPS avant qu'une décision irréversible ne soit posée (ex. IMG), car le dépistage a des risques de faux positifs et de faux négatifs.

Le syndrome de Turner ne fait pas l'objet d'un programme de dépistage populationnel au Québec. Il ne remplit pas les critères de Wilson et Jungner. Toutefois, la surveillance fœtal durant un suivi de grossesse normal peut mener à son diagnostic. Le syndrome de Turner peut avoir un phénotype prénatal; donc dans ces cas, il ne s'agit pas de dépistage (asymptomatique) mais d'un diagnostic (symptomatique). Ce syndrome figure parmi les conditions pour lesquelles un diagnostic peut survenir durant un suivi de grossesse (i.e. il fait partie des diagnostics différentiels évoqués lorsqu'une clarté nucale est augmentée ou lorsque certaines anomalies échographiques du deuxième trimestre sont observées, ex. malformation cardiaque, malformation rénale, *et al.*)

Le syndrome de Turner peut donc avoir une évolution obstétricale défavorable (estimée à 99%) ou compatible avec une grossesse évolutive et/ou une naissance vivante (1%), avec ou sans signes évocateurs durant la grossesse. Pour les filles avec syndrome de Turner qui naissent, les stigmates décrits ci-haut peuvent être reconnaissables à la naissance, ou non.



Ainsi, le dépistage asymptomatique du syndrome de Turner par NIPS au premier trimestre ou au deuxième trimestre peut :

- (a) concorder à des signes cliniques échographiques, donc contribuer à l'indication d'un diagnostic prénatal effractif; les fœtus à risque de mort in utero (parmi les 99% des Turner) sont plausibles de se retrouver dans ce groupe, si le NIPS est effectué avant la visualisation d'anomalies échographiques précoces par exemple;
- (b) ne pas concorder à des signes cliniques échographiques et donc être le dépistage fortuit d'un fœtus parmi le 1/3 du 1% qui ne démontreront pas de signes échographiques prénataux; ces filles sont identifiées à la naissance ou durant leur enfance pour les motifs décrits ci-haut;
- (c) dans les deux cas, être un faux positif ou être impossible à corroborer en raison de mosaïcisme. Il est donc possible que la suspicion ne puisse être confirmée dans cellules d'origine fœtale, mais qu'elle s'y retrouve néanmoins.
- (d) être un « faux positif » qui mène au diagnostic effractif et à la trouvaille fortuite d'autres anomalies génétiques diverses.

Certaines autres possibilités, plus rares, sont également connues.

Pour les motifs de complexité clinique résumés ici que brièvement, nous ne traitons pas spécifiquement dans cet essai du dépistage prénatal du Syndrome de Turner par NIPS lorsqu'il est question du dépistage prénatal des anomalies des chromosomes sexuels.

*Réf:*

- JEFF M. MILUNSKY, « Chapter 5 : Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities » dans AUBREY MILUNSKY AND JEFF M. MILUNSKY, *Genetic disorders of the foetus*, 2016

- N. GRUCHY, F. VIALARD, E. BLONDEEL *ET AL.* *Pregnancy outcomes of prenatally diagnosed Turner syndrome: a French multicenter retrospective study including a series of 975 cases*, 2014, *Prenatal Diagnosis*, 34, 1133-1138.

## ANNEXE J - Les anomalies des chromosomes sexuels

Nous reproduisons ici quelques extraits de manuels de référence au sujet des principales anomalies des chromosomes sexuels fréquentes.

Certaines anomalies des chromosomes sexuels (plus rares) ont des phénotypes plus pathologiques.

### I - Description du phénotype clinique post-natal des anomalies des chromosomes sexuels:

*(Génétique médicale : De la biologique à la pratique clinique » Read et Donnai. Éditeur de boeck. 2009.)*

« De façon générale, les anomalies des gonosomes [chromosomes sexuels] ne s'accompagnent pas de retard mental mais les performances intellectuelles sont souvent moindres que celles des apparentés et les difficultés d'apprentissage sont plus fréquemment rencontrées.

45, X : Syndrome de Turner. Phénotype féminin. Petite taille, infertilité (ovaires atrophiés en bandelette) et aménorrhée primaire, retard pubertaire avec caractères sexuels secondaires peu développés, intelligence normale. Les patientes peuvent présenter un cou court et palmé (ptérygium colli), des malformations cardiovasculaires (en particulier une coarctation de l'aorte) et rénales (rein en fer-à-cheval) ou une surdité. (...)

47, XXY : Syndrome de Klinefelter. Phénotype masculin, insuffisance pubertaire et infertilité (atrophie testiculaire, hypogonadisme hypergonadotrope), grande taille, distribution des graisses corporelles de type féminine, gynécomastie (seins anormalement développés pour un homme). Niveau intellectuel inférieur à celui des germains. La moitié de diagnostics sont posés à l'âge adulte, devant une infertilité.

47, XXX : Triple X. Souvent non-diagnostiquée car le phénotype est féminin et n'évoque pas d'anomalie. Niveau intellectuel inférieur à celui des germains.

47, XYY : Double Y. Phénotype masculin, grande taille, musculeux. Souvent non-diagnostiqué car le phénotype n'évoque pas d'anomalie. Niveau intellectuel inférieur à celui des germains, avec une augmentation des troubles comportementaux. »<sup>247</sup>

---

<sup>247</sup> Andrew READ et Dian DONNAI, *Génétique médicale : De la biologique à la pratique clinique*. Éditeur De Boeck. Bruxelles, 2009 (page 34)

## ANNEXE K - Le dépistage prénatal des anomalies des chromosomes sexuels

### Résumé de quelques points essentiels:

Réf: JEFF M. MILUNSKY, « Chapter 5 : Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities » dans AUBREY MILUNSKY AND JEFF M. MILUNSKY, *Genetic disorders of the foetus*, 2016.

### **Incidence des ACS**

Les ACS sont les anomalies chromosomiques les plus fréquentes chez les naissances vivantes. Leur incidence est estimée collectivement à 1/300-1/400 parmi les naissances, mais jusqu'à 1/250 aux amniocentèses de femmes de 35 ans et plus (rappelons qu'historiquement, ce groupe d'âge de femmes définissait la catégorie à risque élevé de T21 donc avaient des amniocentèses sans autre méthode de dépistage du risque).

### **Biais d'échantillonnage et diagnostic prénatal**

Les ACS ont longtemps fait l'objet d'un biais d'échantillonnage et une littérature datant d'avant 1980 dont les conclusions attribuaient des phénotypes de déficience intellectuelle, de troubles comportementaux, etc. aux ACS.

« Although these studies of institutionalized populations marked an important first step toward understanding the influence of sex chromosomes on behavior, their results were frequently misinterpreted. The several hundred subjects represented in these studies actually comprised less than 1 percent of all living individuals with SCAs, and provided no information or consideration of the other 99 percent, many of whom were undoubtedly more « normal. » Nonetheless, the information from these skewed studies led to a series of stereotypes in which 47,XXX women were viewed as psychotic, 47,XXY men were considered intellectually disabled and prone to homosexuality, and 47,XYY men were described as overly aggressive « super males <sup>502</sup>. »<sup>248</sup>

Depuis plus de 35 ans, des d'études scientifiques prospectives, plus adaptées à démontrer sans biais d'échantillonnage l'impact des ACS sur la santé et le développement des enfants diagnostiqués au moment d'une amniocentèse, ont permis d'ajuster le conseil génétique. L'évolution clinique est beaucoup moins pessimiste et surtout plus nuancée. Des

---

<sup>248</sup> JEFF M. MILUNSKY, « Chapter 5 : Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities » dans AUBREY MILUNSKY AND JEFF M. MILUNSKY, *Genetic disorders of the foetus*, 2016 (page 294-5.

informations désuètes circulent toujours parmi certains professionnels de la santé et les sources publiques d'information.

De manière générale, le conseil génétique des ACS actualisé est complexe, mais aborde des aspects neurodéveloppementaux<sup>249</sup> et reproductifs de chacune des ACS.

« The neurocognitive and behavioral problems of this group are not unique to them, and their management is the same as for a euploid individual with the same problems. The environment in which these children grow up is of great importance, because children with SCAs appear more vulnerable to a stressful and unsupportive family environment. »<sup>250</sup>

### Particularité biologique des ACS

Les ACS existent fréquemment en forme mosaïque. Ainsi, la VPP d'une ACS au NIPS (qui teste de l'ADN placentaire) est faible, variant de 20% à 40% pour les diverses formes.<sup>251</sup>

(Le mosaïcisme foeto-placentaire est illustré ci-haut, à l'Annexe G)

---

<sup>249</sup> « Intellectual disability is not a characteristic of the common SCAs, although IQ in general is slightly diminished. Intellectual disability is associated with only some SCAs, but cognitive, behavioral, and attention problems are common. » JEFF M. MILUNSKY, « Chapter 5 : Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities » dans AUBREY MILUNSKY AND JEFF M. MILUNSKY, *Genetic disorders of the foetus*, 2016 (page 295)

<sup>250</sup> JEFF M. MILUNSKY, « Chapter 5 : Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities » dans AUBREY MILUNSKY AND JEFF M. MILUNSKY, *Genetic disorders of the foetus*, 2016 (page 295)

<sup>251</sup> AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS AND SOCIETY FOR MATERNAL MEDICINE, *Cell-free DNA Screening for Fetal Aneuploidy, Committee opinion #640*, 2015. SOGC *Committee Opinion, Current Status in Non-Invasive Prenatal Detection of Down Syndrome, Trisomy 18, and Trisomy 13 Using Cell-Free DNA in Maternal Plasma* No. 287, February 2013.

## TABLES BIBLIOGRAPHIQUES

## TABLE DE LA LÉGISLATION

### Textes constitutionnels

*Charte canadienne des droits et libertés*, partie I de la Loi constitutionnelle de 1982, (annexe B de la Loi de 1982 sur le Canada, 1982, c.11 (R.-U.)

*Loi constitutionnelle de 1867*, 30&31 Vic., c.3 (R.-U.), art. 91-92;

### Textes fédéraux

*Loi canadienne sur la santé*, L.R.C., 1985, c. c-6.

*Loi sur la procréation assistée*, LC 2004, c 2.

### Textes québécois

*Charte des droits et libertés de la personne*, L.R.Q., c. C-12

*Code civil du Québec*

*Code de déontologie des médecins*, R.L.R.Q. c M-9, r. 17

*Code des professions*, R.L.R.Q., c.C-26

*Loi médicale* R.L.R.Q., c.M-9

*Loi sur la santé et les services sociaux*, R.L.R.Q., c. S-4.2

*Loi sur l'assurance-hospitalisation*, R.L.R.Q., c.A-28

*Loi sur l'assurance-maladie*, R.L.R.Q., c.A-29

*Loi sur les sages-femmes*, R.L.R.Q., c.S-0.1

*Règlement sur les activités visées à l'article 31 de la Loi médicale qui peuvent être exercées par des classes de personnes autres que des médecins*, R.L.R.Q. c M-9, r 13

*Règlement sur les normes relatives aux ordonnances faites par un médecin*, R.L.R.Q. c. M-9, r. 25.1

## TABLE DES JUGEMENTS

**Jurisprudence canadienne***Cour suprême du Canada*

*Auton (Guardian ad litem of) v. British Columbia (Attorney General)*, [2004] 3 SCR 657, 2004 SCC 78

*R. c. Morgentaler*, [1988] 1 R.C.S 30, 1988 CanLII 90 (CSC)

*McInerney v. MacDonald*, [1992] 2 S.C.R. 138

*Ontario*

*Malette v. Shulman* (1990), Ontario court of Appeal, 72 O.R. (2d) 417 (1990) O.J. No. 450 Action No 29/88.

*Québec*

*Chouinard c. Landry* [1987] R.J.Q. 1954 (C.A)

*Dubois c. Gaul*, [1989] R.J.Q. 1260 (C.S.).

## BIBLIOGRAPHIE

**Monographies et ouvrages collectifs**

BOURASSA-FORCIER M., A-M. SAVARD, H. BEAUSÉJOUR-GAGNÉ et S. CAIN, *L'encadrement juridique du panier public de services de santé et de services sociaux au Québec*, Montréal, Éditions Yvon Blais, 2016.

- « Partie 1 : Droit encadrant le panier de services au Québec et évolution de la couverture publique depuis la mise en place du système de santé. »

DOWNIE J, T. CAULFIELD T et C.M. FLOOD (dir.) *Canadian Health Law and Policy*, Fourth edition, Markham, LexisNexisCanada, 2011.

- William LAHEY, « Chapter 1, Medicare and the Law : Contours of an evolving relationship »
- Patricia PEPPIN, « Chapter 4, Informed Consent »
- Erin NELSON, « Chapter 7: Regulating Reproduction »

INTERNATIONAL EPIDEMIOLOGICAL ASSOCIATION, *A dictionary of epidemiology*, 5th edition, Ed. by Miquel Porta, Oxford University Press, 2008.

McKINLAY GARDNER, R.J., G.R. SUTHERLAND, et L.G. SHAFFER, *Chromosome abnormalities and genetic counselling*, fourth edition, Oxford Monographs on Medical Genetics, Oxford University Press, 2011.

MILUNSKY A. et J.M. MILUNSKY, *Genetic disorders of the foetus*, 2016

- MILUNSKY, A. et J.M. MILUNSKY, « Chapter 1 : Genetic Counseling : Preconception, Prenatal and Perinatal. »
- MILUNSKY, J.M., « Chapter 5 : Prenatal diagnosis of sex chromosome abnormalities »
- HILL M., et L.S. CHITTY, « Chapter 11 : Noninvasive prenatal screening and diagnosis using cell-free fetal DNA »

PHILIPS-NOOTENS S, P. LESAGE-JARJOURA et R.P. KOURI, *Éléments de responsabilité civile médicale : Le droit dans le quotidien de la médecine*, 3<sup>e</sup> édition, Éditions Yvon Blais, 2007

READ A et D. DONNAI, *Génétique médicale : De la biologique à la pratique clinique*. Éditeur De Boeck. Bruxelles, 2009

- « Chapitre 2 : Comment étudier les chromosomes d'un patient »

#### *Thèses de doctorat*

DUBOIS, A., *Les enjeux de la translation des technologies : le cas des tests de pharmacogénétique au Québec*, Montréal, Université de Montréal, 2009.

- « Chapitre 1 : Problématique, recension des écrits et cadre conceptuel »

LABERGE, A.-M., *Clinical Practice Guidelines and Their Influence on the Use of The Genetic Test for Factor V Leiden in Practice and on the Definition of the Standard of Care*, thèse de doctorat, Washington, University of Washington, 2008.

- « Chapter 3 : The tension between the medical and legal definitions of the standard of care : the use of clinical practice guidelines in legal settings »

#### **Articles de revues et études d'ouvrages collectifs**

[No authors listed] *Lawsuit raises questions about variant interpretation and communication: Ambiguity of lab and clinician roles could be at issue if case proceeds*, 2017 Am J Med Genet A. 173(4):838-839.

ANDERMANN, A., I. BLANCQUAERT, ET AL, *Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age : a review of screening criteria over the past 40 years*. (2008), Bulletin of the World Health Organization, April, 86 (4).



ANNAS, G.J., Ethical aspects of non-invasive prenatal diagnosis; medial, market or regulatory model? 1996, *Early Human Development* 47 Suppl S5-S11.

ARBOUR, L., CANADIAN PAEDIATRIC SOCIETY, BIOETHICS COMMITTEE. *Guidelines for genetic testing of healthy children : A joint statement with the Canadian College of Medical Geneticists*, 2003 (reaffirmed 2017), *Paediatr Child Health* 2003;8(1):42-5.

BIANCHI, D.W., et L. WILKINS-HAUG. *Integration of Noninvasive DNA Testing for Aneuploidy into Prenatal Care: What Has Happened Since the Rubber Met the Road?*, 2014, *Clinical Chemistry*, 60(1), pages 78-87.

BIANCHI, D.W., D. CHUDOVA, A.J. SEHNERT, et al. *Noninvasive Prenatal Testing and Incidental Detection of Occult Maternal Malignancies*, 2015, *JAMA*, 314(2):162-169.

BIANCHI, D.W., R.L. PARKER, J. WENTWORTH et al. *DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening*. 2014 *N Engl J Med*. Pages:799-808.

BLANCQUAERT, I., *Managing partnerships and impact on decision-making: the example of health technology assessment in genetics*.(2006) *Community Genet*. 9(1):27-33.

BOURASSA-FORCIER, M., et C. ABBAMONTE, avec la collaboration de J. KUNTZ et R. FIORAMORE-BEAULIEU 2015RP-19 : *Le Québec chef de file dans le développement et l'intégration des soins de santé personnalisés : la réglementation et les politiques québécoises actuelles le permettent-elles?* Rapport de projet, Octobre 2015.

BROWNSWORD, R., *New genetic tests, new research findings: do patients and participants have a right to know and do they have a right not to know?* (2016) *Law, Innovation and Technology*. Vol 8, No 2 247-267.

CAULFIELD, T., M.M. BURGESS, B. WILLIAMS-JONES et al. *Providing Genetic Testing Through the Private Sector: A View From Canada* 2001, ISUMA: *Canadian Journal of Policy Research* 2(3): 72-81.

CHANDRASEKHARAN, S., M.A. MINEAR, A. HUNG, et M.A. ALLYSE. *Noninvasive Prenatal Testing Goes Global*, 2014. *Sci Transl Med* April 9; 6(231): 231fs15.

CHITTY, L.S., D. WRIGHT, M. HILL, et al. *Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units*. *BMJ*, 2016; 354; i3426.

DICKENS, B.M., *Ethical and legal aspects of noninvasive prenatal genetic diagnosis*, 2014, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 124 pages 181-184.

DONDORP, W., G. DE WERT, Y. BOMBARD et al. *Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening* (2015) *European Journal of Human Genetics* 23, 1438–1450.

GEKAS, J., S. LANGLOIS, V. RAVITSKY et al. *Non-invasive prenatal testing for fetal chromosome abnormalities : review of clinical and ethical issues*. 2016, *The Applications of Clinical Genetics*, 9, pages 15-26.

GIACOMINI, M., F. MILLER et B.J. O'BRIEN, *Economic considerations for Health Insurance Coverage of Emerging Genetic Tests*, 2003, *Community Genetics*, 2003:6, 61-73.

GRUCHY, N., F. VIALARD, E. BLONDEEL ET AL. *Pregnancy outcomes of prenatally diagnosed Turner syndrome: a French multicenter retrospective study including a series of 975 cases*, 2014, *Prenatal Diagnosis*, 34, 1133-1138.

HAIDAR, H., C. DUPRAS, V. RAVITSKY, *Non-Invasive Prenatal Testing: Review of Ethical, Legal and Social Implications*. *BioéthiqueOnline* 2016, 5/6 (<http://bioethiqueonline.ca/5/6>)

HOFFMANN, B., *Is there a technological imperative in health care?*, 2002, *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 18 :3, pages 675-689.

KAMENOVA, K., V. RAVITSKY, S. MCMULLIN et T. CAULFIELD, *Media portrayal of non-invasive prenatal testing: a missing ethical dimension* (2016), *Journal of Science Communication* 15(02), pages 1-19.

KAPOSY, C., *A Disability Critique of the New Prenatal Test for Down Syndrome*, 2013, *Kennedy Institute of Ethics Journal*, Volume 23, Number 4, pp. 299-324.

LEVENSON, D., *Cell-free fetal DNA tests appropriately used by geneticists, often misunderstood by patients: survey finds many patients incorrectly think prenatal screening test is diagnostic*, 2014, *Am J Med Genet A*. Apr;164A(4):vii-viii.

MACKIE, F.L., K. HEMMING, S. ALLEN, ET AL. *The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis*. 2017; *BJOG* 124, pages 32–46.

MURDOCH, B., V. RAVITSKY, U. OGBOGU et al. *Non-invasive prenatal testing and the unveiling of an impaired translation process*. 2017 *JOGC*, pages 10-17.

MILLER, F.A., B. WILSON, J. GRIMSHAW et al. « *Le labyrinthe de la spirale : la recherche sur les politiques et les services de santé touchant à la génétique est-elle nécessaire?* » 2008, *Healthcare Policy* Vol 4 No 1, pp 30-37.

MINEAR, M.A., S. ALESSI, M. ALLYSE, et al. *Noninvasive Prenatal Genetic Testing: Current and Emerging Ethical, Legal, and Social Issues* (2015), *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 16:369–398.

NORTON, M.E., B. JACOBSSON, G.K. SWAMY et al. Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy, 2015, *N Engl J Med*; 372 pages 1589-1597

OKUN, N., M. TEITELBAUM, T. HUANG, et al. The price of performance: a cost and performance analysis of the implementation of cell-free fetal DNA testing for Down syndrome in Ontario, Canada. (2014), *Prenat Diagn.* Apr;34(4):350-6.

POTTER, B.K., D. AVARD, I.D. GRAHAM et al. *Guidance for considering ethical, legal, and social issues in health technology assessment: application to genetic screening.* (2008) *Int J Technol Assess Health Care.* Fall;24(4):412-22.

RICHARDS, S., N. AZIZ, S. BALE et al.. *Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology*, 2015, *Genetics in Medicine* 17, 405–423.

RAVITSKY V. et R. DUPRAS-LEDUC, « Chapter 13 Emerging legal and ethical issues in reproductive technologies », dans *Routledge Handbook of Medical Law and Ethics*, Yann JOLY et Bartha KNOPPERS eds, 2015 (page 236)

RAY, J.G., D.A. HENRY, et M.L. URQUIA. *Sex ratios among Canadian liveborn infants of mothers from different countries* (2012), *CMAJ*, April 16.

REBOUCHÉ, R., *Testing Sex.* 2014-15, *University of Richmond Law Review*, Vol 49 : 519 2014-2015.

ROGOWSKI W.H., S.D. GROSSE and M.J KHOURY. *Challenges of translating genetic tests into clinical and public health practice.* (2009) *Nat Rev Genet.* Jul;10(7):489-95.

SKRZYPEK H. et L. HUI, *Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy and single gene disorders*, 2017, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, (42) pages 26-38.

SNYDER, M.W., L.E. SIMMONS, J.O. KITZMAN, ET AL. *Copy-Number Variation and False Positive Prenatal Aneuploidy Screening Results*, 2015. *New England Journal of Medicine*, 372(17), 1639-1645.

THIELE A. et B. LEIER, *Towards an Ethical Policy for the Prevention of Fetal Sex Selection in Canada.* 2010, *JOGC* Janvier 2010 (54-57).

TOEWS M. et T. CAULFIELD, *Physician liability and Non-Invasive Prenatal Testing*, 2014 *JOGC*, 907-13.

VANSTONE, M., C. KING, B. De VRIJER et al. *Non-Invasive Prenatal Testing : Ethics and Policy Considerations*, 2014, *JOGC* Juin 2014 : 515-526.

WEISZ, G., *The emergence of clinical practice guidelines*, (2007) Milbank Quarterly Vol 85 Issue 4, pages 691-727.

WILLIAM-JONES, B., *Where There's a Web, There's a Way : Commerical Genetic Testing and the Internet*. Community Gnetetics, 2003 :6-46-57.

WILSON, J.M.G., et G. JUNGNER, *Public health papers, 34 Principles and Practice of Screening for Disease*, World Health Organization, Geneva 1968.

## Directives cliniques

### Canadiennes

SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS OF CANADA (SOGC) *Current Status in Non-Invasive Prenatal Detection of Down Syndrome, Trisomy 18, and Trisomy 13 Using Cell-Free DNA in Maternal Plasma, Committee Opinion No. 287*, 2013

SOGC, *Counselling Considerations for Prenatal Genetic Screening, SOGC Committee Opinion No. 277*, 2012

SOGC *Dépistage prénatal de l'aneuploïdie fœtale en ce qui concerne les grossesses monofœtales (Remplace #187 (fév. 2007))*, 2011.

SOGC. *Détermination et divulgation du sexe foetal. Déclaration de principe de la SOGC No192*, 2008.

SOGC, *Fetal Soft Markers in Obstetric Ultrasound, Clinical practice guideline No162*, 2005.

SOGC, *Interventions et techniques de diagnostic prénatal visant l'obtention d'un prélèvement fœtal à des fins diagnostiques : Risques et avantages pour la mère et le fœtus, Directive Clinique No 326*, 2015

SOGC *Lignes directrices canadiennes sur le diagnostic prénatal*, 2001. J Obstet Gynaecol Can;23(7):625-34.

SOGC, *Prenatal Invasive Procedures in Women With Hepatitis B, Hepatitis C, and/or Human Immunodeficiency Virus Infections. SOGC clinical practice guideline No. 309*, (Replaces No. 123, 2003) 2014.

SOGC, *Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy, Clinical Practice Guideline No. 187*, February 2007.

SOGC *Statement on gender selection, SOGC Policy statement No198*, 2007

SOGC. *Tenue systématique d'un examen échographique obstétrical au cours du deuxième trimestre: Contenu d'un examen et d'un rapport exhaustifs, Directive clinique No223*, 2009.

SOGC-CAR, *Joint SOGC/CAR Policy Statement on Non-medical Use of Fetal Ultrasound, Policy statement No304*, 2014

SOGC-CCMG *Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy in Singleton Pregnancies, Clinical practice guideline No261*, 2007.

WILSON, R.D. et I. DE BIE, Christine M. ARMOUR et al. *Opinion commune de la SOGC et du CCGM sur le dépistage génétique en contexte de procréation : Mise à jour à l'intention de l'ensemble des prestataires canadiens de soins de santé maternelle et de services en procréation, à l'ère des tests offerts directement aux consommateurs*, (2016), JOGC, Volume 38, Issue 8, Pages 763–787.e4

#### *Étatsuniennes*

AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS AND GENOMICS, *ACMG Statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy*, Genetics In Medicine, May 2013; (disponible en-ligne depuis février 2013);

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY (ACOG) : *Committee Opinion; Noninvasive Prenatal Testing for Fetal Aneuploidy*, No545, December 2012

ACOG *Clinical practice Guidelines for Obstetrician-gynecologists, Screening for Fetal Aneuploidy, Practice Bulletin 163*, May 2016

ACOG AND SOCIETY FOR MATERNAL FETAL MEDICINE (SMFM), *Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders, Clinical practice Guidelines for Obstetrician-gynecologists, Bulletin 162*, 2016.

ACOG AND SMFM, *Cell-free DNA Screening for Fetal Aneuploidy, Committee opinion #640*, 2015.

#### *Internationales*

INTERNATIONAL SOCIETY FOR PRENATAL DIAGNOSIS, *Position Statement from the Aneuploidy Screening Committee on Behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis*, April 2013.

## Documents et sites internet d'organisme publics

### Québécois

AGENCE D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES ET DES MODES D'INTERVENTION EN SANTÉ (AETMIS). *Le dépistage prénatal du syndrome de Down et d'autres aneuploïdies au premier trimestre de la grossesse, rapport préparé pour l'AETMIS* par Alicia FRAMARIN, Montréal, AETMIS, 2003, xxi-84 p.

COLLÈGE DES MÉDECINS DU QUÉBEC, *Les ordonnances individuelles faites par un médecin : Guide d'exercice*, Montréal, 2016. En ligne; <http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2016-10-03-fr-ordonnances-individuelles-faites-par-un-medecin.pdf>

COMMISSAIRE À LA SANTÉ ET AU BIEN-ÊTRE DU QUÉBEC, *Consultation sur les enjeux éthiques du dépistage prénatal de la trisomie 21, ou syndrome de Down, au Québec – Des choix individuels qui nous interpellent collectivement – Rapport de consultation*. janvier 2009. En ligne : <http://www.csbe.gouv.qc.ca/consultations/2007.html>

CONSEIL D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ DU QUÉBEC (CÉTS). *Les enjeux du dépistage et du diagnostic prénatal du syndrome de Down*, Montréal, CETSQ, 1999, xviii- 92 p.

GROUPE DE TRAVAIL SUR LE DÉPISTAGE PRÉNATAL DE LA TRISOMIE 21 DU MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX. *Programme Québécois de dépistage prénatal de la Trisomie 21: Cadre de référence*. Québec, février 2011. En ligne : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2010/10-931-03.pdf>

INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE EN SANTÉ ET SERVICES SOCIAUX (INESSS) « *Procédures de biologie médicale* »; « *Procédures et critères d'évaluation*. » en ligne : <https://www.inesss.qc.ca/activites/procedures-de-biologie-medicale/processus-et-criteres-devaluation.html>

INESSS, *Mandat du Comité Consultatif Comité consultatif Évaluation et Technologies Innovantes* <https://www.inesss.qc.ca/reseauxet-partenaires/mecanismes-de-liaison/mandat-du-comite-consultatif.html>

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX DU QUÉBEC (MSSS). *Normes et pratiques de gestion Tome II, Répertoire. Circulaire 2011-012*, (2011-03-16).

MSSS, *Politique de périnatalité 2008-2018 : un projet porteur de vie*, Québec, 2008. En ligne : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2008/08-918-01.pdf>

MSSS, *Programme Québécois de dépistage prénatal de la Trisomie 21 « Méthode de dépistage »*, en ligne : <http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/depistage-prenatal/professionnels/index.php?Methode-de-depistage>

MSSS, *Registre des opérateurs échographistes reconnus par le Programme pour la mesure de la clarté nucale* <http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/depistage-prenatal/professionnels/index.php?inscription-des-operateurs-echographistes>

MSSS, *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale 2016-17*, 2016.

MSSS-ÉVALUATION SANTÉ ET SERVICES SOCIAUX, *Résultats au regard de l'implantation du Programme québécois de dépistage prénatal de la trisomie 21*, 2015. En ligne : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2015/15-708-01W.pdf>

OFFICE DE LA LANGUE FRANÇAISE, *Grand dictionnaire terminologique* <http://granddictionnaire.com/>

Programme québécois de dépistage prénatal de la trisomie 21 (PQDPT21), Dépliant à l'attention des patientes : en ligne : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2015/15-931-01F.pdf>.

PQDPT21 : Pour le public. En ligne : <http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/depistage-prenatal/index.php?accueil>

PQDPT21 : Pour les professionnels. En ligne : <http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/depistage-prenatal/professionnels/index.php?Accueil>

PQDPT21, « *Trisomie 21 Génétique et incidence* » en ligne : <http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/depistage-prenatal/index.php?trisomie-21>

SERVICES QUÉBEC – CITOYENS « Programme OLO (aide alimentaire aux femmes enceintes) ». En ligne : [http://www4.gouv.qc.ca/FR/Portail/Citoyens/Evenements/DevenirParent/Pages/progr\\_olo\\_fem\\_encent.aspx](http://www4.gouv.qc.ca/FR/Portail/Citoyens/Evenements/DevenirParent/Pages/progr_olo_fem_encent.aspx)

### Canadiens

AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ (ACMTS), « *ACMTS : Ce que nous faisons.* » en ligne : <https://www.cadth.ca/fr/a-propos-de-acmts/nous-faisons>

ACMTS, « *Rapid Response Report : Summary with Critical Appraisal. Non-invasive Prenatal Testing : A Review of the Cost Effectiveness and Guidelines*, February 2014. En ligne: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/apr-2014/RC0520-NIPT-Final.pdf>

ACMTS, « Compilation de références » mise à jour sur le sujet, voir en ligne :  
<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/feb-2016/RA0831%20Non%20invasive%20Prenatal%20testing%20Final.pdf>

BC PRENATAL GENETIC SCREENING PROGRAM, « *Requisition for funded NIPT in BC* », en ligne : [http://www.perinatalservicesbc.ca/Documents/Screening/Prenatal-HCP/DynacareLabRequisition\\_Funded.pdf](http://www.perinatalservicesbc.ca/Documents/Screening/Prenatal-HCP/DynacareLabRequisition_Funded.pdf).

COLLÈGE ROYAL DES MÉDECINS ET CHIRURGIENS DU CANADA, « Section 4.3.4. Les tests prénatals [sic] non-invasifs », en ligne :  
<http://www.royalcollege.ca/rcsite/bioethics/cases/section-4/non-invasive-prenatal-testing-f> ».

GENETICS EDUCATION CANADA – KNOWLEDGE ORGANIZATION  
<http://geneticseducation.ca/educational-resources/gec-ko-on-the-run/non-invasive-prenatal-testing/>

PERINATAL SERVICES BC / BC PRENATAL GENETIC SCREENING PROGRAM.  
*Obstetric Guideline: Prenatal Screening for Down Syndrome, Trisomy 18 and Open Neural Tube Defects*. June 2016. En ligne :  
<http://www.perinatalservicesbc.ca/Documents/Guidelines-Standards/Maternal/PrenatalScreeningGuideline.pdf>

PRENATAL SCREENING ONTARIO. <http://prenatalscreeningontario.ca/whats-new/non-invasive-prenatal-testing-nipt/>

PROGRAMME FÉDÉRAL DE SANTÉ INTÉRIMAIRE (PFSI). En ligne :  
<http://www.cic.gc.ca/francais/ministere/lois-politiques/pfsi.asp> , accède 12 août 2017.

### *Internationaux*

ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01925742>  
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01925742?term=pegasus&rank=4> Accédé : 20-04-2017

FOUNDATION FOR GENOMICS AND POPULATION HEALTH, *PHG Foundation Interactive Tutorials : ACCE Framework*, en ligne  
<http://www.phgfoundation.org/tutorials/acce/>

GENETIC SUPPORT FOUNDATION. Blog : « What's in a name » en ligne :  
<https://www.geneticsupportfoundation.org/whats-in-a-noninvasive-name>

Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), {accédé 2017-04-15}.  
<https://omim.org/>. Données statistiques du répertoire au site :  
<https://www.omim.org/statistics/entry>



THE FETAL MEDICINE FOUNDATION, *Certificates of Competence, Nuchal Translucency Scan* , en ligne: <https://fetalmedicine.org/training-n-certification/certificates-of-competence/nuchal-translucency-scan>.

### Documents et sites internet d'organisme privés

GROUPE DE MÉDECINE FAMILIALE LA CIGOGNE, en ligne : <http://www.gmflacigogne.com/fr/suivi-de-grossesse/le-depistage-prenatal>

HARMONY PRENATAL TEST, « FAQs for expecting parents » En ligne: <http://www.ariosadx.com/expecting-parents/faqs/>

LABORATOIRE CERBA, « Diagnostic de sexe fœtal à partir de sang maternel » en ligne : [http://www.lab-cerba.com/images/espace\\_medecin/SEXFET.pdf](http://www.lab-cerba.com/images/espace_medecin/SEXFET.pdf) .

Le Projet PEGASE: <http://pegasus-pegase.ca/fr/a-propos/>

Le test *Harmony* : développé et vendu par une entreprise américaine, est offert au Québec via les cliniques Ovo; en ligne : <http://www.cliniqueovo.com/en/prenatal/prenatal-screening/fetal-dna-in-maternal-blood/>

Le test *Nifty* : <http://www.niftytest.com/contact-us/about-bgi-dx/>

Le test *Nukleo* [http://cliniqueovo.com/wp-content/uploads/2014/09/brochure\\_nukleo\\_FR.pdf](http://cliniqueovo.com/wp-content/uploads/2014/09/brochure_nukleo_FR.pdf)

Le test Nukleo 2.0 [www.nukleo.ca](http://www.nukleo.ca)

Le test *Panorama* : « Panorama Prenatal Screen now performed in Canada! » en ligne: <http://www.lifelabsgenetics.com/wp-content/uploads/2015/10/Panorama-Prenatal-Screen1.pdf>

Le test “Pink or Blue” <http://www.tellmepinkorblue.com/index.php> (accédé 12 août 2017).

Les Cliniques Procréa (dépistage NIFTY) en ligne : <https://procrea.ca/additional-services/prenatal-screen-services/nifty-test/>

Les Cliniques Procréa (amniocentèse) : <https://procrea.ca/fr/services-supplementaires/services-de-depistage-prenatal/lamniocentese/>

LIFELABS GENETICS, « Panorama funded by MOHLTC » en ligne: <http://www.lifelabsgenetics.com/wp-content/uploads/2016/08/Panorama-MOH-Funded-Req-Aug-2016.pdf>.

ORPHANET, *Femmes 47,XXX* en ligne : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/TriploX-FRfrPub1231.pdf>

### Articles de presse

Nadielle KUTLU, *Devrait-on analyser l'ADN du fœtus?* La Presse, Montréal, 5 janvier 2016.

Alexandre VIGNEAULT, Le point sur les tests prénatals (sic), LaPresse, Montréal, **10 mai 2016** <http://www.lapresse.ca/vivre/dossiers/la-grossesse/201605/10/01-4979969-le-point-sur-les-tests-prenatals.php> accédé 12 août 2017.

### Communications personnelles

Dre Anne-Marie Laberge, Présidente de l'Association des médecins généticiens du Québec.

Mme Karyn Latour, Présidente de l'Association des conseillers et conseillères en génétique du Québec.